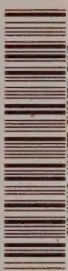


LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD



2 45 0380 1270

LANE

MEDICAL



LIBRARY

LEVI COOPER LANE FUND

HANDBUCH DER NORMALEN UND PATHOLOGISCHEN PHYSIOLOGIE

MIT BERÜCKSICHTIGUNG DER
EXPERIMENTELLEN PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

A. BETHE · G. v. BERGMANN
FRANKFURT A. M. BERLIN

G. EMBDEN · A. ELLINGER †
FRANKFURT A. M.

FÜNFTER BAND

STOFFWECHSEL UND ENERGIEWECHSEL

(B. V. GESAMTSTOFFWECHSEL UND ENERGIEWECHSEL
B. VI. INTERMEDIÄRER STOFFWECHSEL)



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1928

14

STOFFWECHSEL UND ENERGIEWECHSEL

GESAMTSTOFFWECHSEL · ENERGIEWECHSEL
INTERMEDIÄRER STOFFWECHSEL

BEARBEITET VON

F. BERTRAM · K. BORESCH · A. BORNSTEIN · P. ERNST
K. FROMHERZ · E. GRAFE · P. GROSSER · K. HOLM · S. ISAAC
H. JOST · G. KLEIN · F. W. KRZYWANEK · E. LEUPOLD
O. NEUBAUER · M. RUBNER · H. SCHROEDER · R. SIEGEL
W. STEPP · S. J. THANNHAUSER

Mit 48 ABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1928

LANE LIBRARY

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1928 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.

YVA 9811 12576

Inhaltsverzeichnis.

Gesamtstoffwechsel und Energiewechsel.

Seite

Aufgabe (Bilanz). Allgemeine Methodik. Von Geheimrat Professor Dr. MAX RUBNER-Berlin	3
--	---

Elementare Zusammensetzung, Verbrennungswärme und Verbrauch der organischen Nahrungsstoffe. Von Geheimrat Professor Dr. MAX RUBNER-Berlin	17
Zusammensetzung der Organismen	17
Die chemische Zersetzung der organischen Nahrungsstoffe	21
Die Verbrennungswärme der organischen Nahrungsstoffe	24

Stoffwechsel bei einseitiger und bei normaler Ernährung. Von Professor Dr. ARTHUR BORNSTEIN und Dr. KURT HOLM-Hamburg. Mit 2 Abbildungen	28
--	----

I. Der Stoffwechsel bei Eiweißdiät	28
1. Durchführbarkeit reiner Eiweißernährung	28
2. Die Grenzen der Eiweißzufuhr	29
3. Das Stickstoffgleichgewicht	30
4. Einstellung des Stickstoffgleichgewichts bei wechselnder Nahrung	31
5. Fehlerquellen	33
6. Bilanzversuche mit verschiedenen Eiweißmengen	34
7. Bilanzversuche mit verschiedenen Arten von Eiweißkörpern	35
8. Die zeitlichen Verhältnisse der Eiweißverbrennung	37
9. Vorratseiweiß	39
10. N-Ausscheidung als Maß der Eiweißverbrennung. Fettbildung aus Eiweiß	41
11. Umwandlung von Eiweiß in Kohlehydrate	42
12. Fettbildung aus Eiweiß	44
13. Parenterale Eiweißzufuhr	46
14. Gesamtstoffwechsel bei Eiweißzufuhr und spezifisch-dynamische Wirkung	48
15. Theorie der Stoffwechselsteigerung nach Nahrungszufuhr	55
16. Der Stoffwechselanstieg bei langer dauernder, reichlicher Eiweißernährung	63

II. Der Stoffwechsel bei einseitiger Kohlehydratdiät	65
1. Notwendigkeit der Kohlehydrate für das Leben	65
2. Aufnahme der Kohlehydrate mit der Nahrung	66
3. Kohlehydratbildung aus Eiweiß und Fetten	66
4. Vollständige Oxydation	67
5. Unvollständige Oxydation	69
6. Unverbrannte Ausscheidung im Urin	69
7. Aufstapelung als Glykogen	69
8. Umwandlung in Fette	70
9. Übergang von Kohlehydraten in Aminosäuren und Eiweiß	71
10. Einordnung der Kohlehydrate im Gesamtstoffwechsel	71
11. Die Bevorzugung der Kohlehydrate im Stoffwechsel	72
12. Die spezifisch-dynamische Wirkung der Kohlehydrate	73
13. Wirkung längerer einseitiger Kohlehydraternährung	76

III. Der Stoffwechsel bei einseitiger Fettdiät	77
1. Aufnahme der Fette mit der Nahrung	77
2. Die Bildung von Fett aus Eiweiß	77
3. Die Bildung von Fett aus Kohlehydraten	78
4. Die Oxydation der Fette im Organismus	78
5. Die unverbrannte Ausscheidung der Fette im Urin	78
6. Die Aufstapelung der Fette	78
7. Die Umwandlung der Fette in Kohlehydrate	78

	Seite
8. Die Einordnung der Fette im Gesamtstoffwechsel	79
9. Die spezifisch-dynamische Wirkung der Fette	79
10. Längere einseitige Fettüberernährung	80
IV. Der Stoffwechsel bei normaler Ernährung	81
Das Eiweißminimum. Von Dr. FERDINAND BERTRAM und Professor Dr. ARTHUR BORNSTEIN-Hamburg	84
I. Definitionen	84
II. Das minimale N-Gleichgewicht	86
1. Allgemeines und Methodik der Untersuchungen	86
2. Caloriendeckung.	87
3. Andere Faktoren, die die minimale N-Ausscheidung beeinflussen	89
4. Größe und Aufteilung der minimalen N-Ausscheidung	91
5. Größe des minimalen N-Gleichgewichts	95
6. Die biologische Wertigkeit	96
7. Biologische Wertigkeit verschiedener Nahrungsmittel	98
a) Bilanzversuche am Menschen	98
b) Bilanzversuche an Tieren	100
8. Die biologische Wertigkeit von Aminosäuren und isolierten Eiweißkörpern	103
a) Versuche mit reinen Aminosäuregemischen	104
b) Versuche mit isolierten Eiweißkörpern	105
α) Physiologisch unvollkommene Eiweißkörper, d. h. solche, mit denen es nicht gelingt, ein minimales N-Gleichgewicht zu erreichen	105
β) Physiologisch vollkommene Eiweißkörper, d. h. solche, mit denen es gelingt, die minimale N-Ausscheidung zu decken	106
c) Versuche mit verdauten Eiweißkörpern	106
9. Das minimale N-Gleichgewicht am pathologischen Organismus	107
a) Zustände mit erhöhtem Eiweißzerfall	107
b) Zustände mit vermehrter oder verminderter Energieproduktion	108
c) Zustände mit Störungen der Verbrennung energetischer Nahrungsstoffe	108
d) Minimales N-Gleichgewicht bei parenteraler Zufuhr von Eiweißkörpern	108
10. Theorien über das minimale N-Gleichgewicht	108
11. Verhältnis des Kreatinins zur minimalen N-Ausscheidung	110
III. Das praktische Eiweißminimum	111
Gesamtstoffwechsel der Pflanzenfresser. Von Privatdozent Dr. FR. WILHELM KRZYWANIEK-Leipzig	113
Stoffwechsel im Hunger und bei Unterernährung	113
Stoffwechsel bei reichlicher Ernährung. Eiweißstoffwechsel	114
Die stickstoffhaltigen Körper nichteiweißartiger Natur	119
Der Stoffwechsel der N-freien Nährstoffe	123
Fettbildung im Tierkörper	124
Vitamine	124
Mineralstoffwechsel	125
Der Stoffwechsel bei gemischter Nahrung	127
Energetische Verhältnisse	128
Energieverbrauch in der Ruhe	130
Energieverbrauch bei der Arbeit	131
Physiologische Verbrennungswerte, Ausnutzung, Isodynamie, Calorienbedarf, Kostmaße. Von Geheimrat Professor Dr. MAX RUBNER-Berlin	134
Physiologische Verbrennungswerte	134
Isodynamie und spezifisch-dynamische Wirkung der Nährstoffe	138
Calorienbedarf	139
Der Stoffwechsel bei Arbeit. Von Geheimrat Professor Dr. MAX RUBNER-Berlin	144
Die Größe des Energieverbrauches bei beruflicher Arbeit	150
Stoffwechsel bei verschiedenen Temperaturen. Beziehungen zur Größe und Oberfläche. Von Geheimrat Professor Dr. MAX RUBNER-Berlin	154
Der Stoffwechsel der Warmblüter	154
Körpermasse und Energieverbrauch	163
Der Gesamtstoffwechsel im Wachstum. Von Professor Dr. PAUL GROSSER-Frankfurt a. M. Mit 16 Abbildungen	167
Einfluß der Muskeltätigkeit auf den Grundumsatz	175
Einfluß der Nahrung auf den Grundumsatz	178

	Seite
Einfluß des Geschlechts auf den Grundumsatz	180
Einfluß der Versuchsbedingungen auf die Berechnung des Grundumsatzes	180
Grundumsatz des Säuglings	181
Grundumsatz jenseits des Säuglingsalters	189
Der Stoffwechsel bei psychischen Vorgängen. Von Professor Dr. ERICH GRAFE-Würzburg	199
I. Der Gesamtstoffwechsel des Gehirns	199
II. Der Einfluß normaler psychischer Vorgänge auf den respiratorischen Gaswechsel	202
1. Der Einfluß intensiver geistiger Arbeit	202
2. Der Einfluß starker seelischer Erregungen	204
III. Der Einfluß psychischer Erkrankungen auf den Gesamtstoffwechsel	207
1. Untersuchungen bei Neurosen	207
2. Untersuchungen bei der Epilepsie	208
3. Untersuchungen bei Psychosen	209
a) Untersuchungen bei der progressiven Paralyse	209
b) Untersuchungen bei Schizophrenie (Dementia praecox)	210
c) Untersuchungen beim manisch-depressiven Irresein	211
Der Stoffwechsel bei Anomalien der Nahrungszufuhr. (Hunger, Unterernährung, Überernährung.) Von Professor Dr. ERICH GRAFE-Würzburg. Mit 3 Abbildungen.	212
Einleitendes	212
I. Der Stoffwechsel im Hunger	213
Das Verhalten des Gesamtstoffwechsels	213
a) Die Oxydationsgröße im Hunger	213
α) Versuche bei Tieren	214
β) Versuche bei Menschen	217
b) Art und Menge der zersetzten Nährstoffe	221
II. Der Stoffwechsel bei der Unterernährung	224
1. Quantitative (kalorische) Unterernährung	225
a) Der Gesamtumsatz	225
α) Beobachtungen bei Tieren	225
β) Untersuchungen beim Menschen	227
b) Der Eiweißumsatz	233
2. Partielle (qualitative) Unterernährung	237
III. Die Überernährung	239
1. Die Energieproduktion. (Die Frage der Luxuskonsumtion)	239
a) Der direkte Einfluß der Überernährung auf den Stoffumsatz. (Dynamische Wirkung)	241
β) Das Verhalten der Wärmeproduktion bei der Überernährung im Nüchternzustand	245
2. Das Verhalten des Eiweißumsatzes bei der Überernährung. (Die Frage der Eiweißmast.)	251
3. Überernährung und Fettsucht	254
Die Pathologie des Gesamtstoffwechsels (mit Ausschluß der inneren Sekretion). Von Professor Dr. ERICH GRAFE-Würzburg. Mit 3 Abbildungen	260
Einleitung und Einteilung	260
I. Pathologische Veränderungen des Gesamtstoffwechsels, bedingt durch primäre Alterationen des Organstoffwechsels	262
1. Die Frage einer primären Abartung des Protoplasmas	263
2. Änderungen des Gesamtstoffwechsels durch Anomalien der Nahrungszufuhr	263
3. Anomalien des Gesamtstoffwechsels durch Leistungssteigerung nicht stoffwechselregulatorischer Organe	263
a) Die Einwirkung afebriler Blutkrankheiten	263
α) Der Stoffwechsel bei der Chlorose	264
β) Der Stoffwechsel bei Anämien	264
γ) Der Stoffwechsel bei der Polycythämie	267
δ) Der Stoffwechsel bei der Leukämie	267
b) Die Einwirkung afebriler, nicht infektiöser Lungen- und Kreislaufkrankheiten mit und ohne Dyspnoe	269
c) Die Wirkung abnormer, bisher unbekannter Reizstoffe	273
α) Die Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei Nierenerkrankungen	273
β) Anomalien des Stoffwechsels bei hepato-lienalen Krankheiten	275
γ) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei malignen Tumoren	277
II. Veränderungen des Gesamtstoffwechsels durch Anomalien der nervösen Regulationsapparate	278

	Seite
1. Der Gesamtstoffwechsel bei Schädigungen der Wärmeregulation	279
a) Der Stoffwechsel bei Ausschaltung der physikalischen und chemischen Wärmeregulation	279
b) Der Stoffwechsel bei Insuffizienz der Wärmeregulation	281
c) Der Stoffwechsel bei den Störungen der Wärmeregulation im Fieber	283
Das Verhalten der Wärmeproduktion im Fieber	284
d) Der Gasstoffwechsel beim Temperaturkollaps	294
2. Anderweitige, zentral nervös bedingte Anomalien des Gesamtstoffwechsels	295
Pharmakologie des Gesamtstoffwechsels. Von Professor Dr. ARTHUR BORNSTEIN-Hamburg.	301
I. Nicht verbrennbare Gifte	301
A. Grundumsatz	301
1. Gifte, die den Blutfarbstoff zum O ₂ -Transport unfähig machen	301
2. Gifte, die die Oxydationsenergie der Zellen herabsetzen	302
3. Gifte, die die Oxydationsenergie der Zellen erhöhen	303
4. Gifte, die die Drüsentätigkeit verändern	303
5. Gifte, die die Atemarbeit vermehren	304
6. Gifte, die den Stoffwechsel in der Muskulatur erhöhen	304
7. Gifte, die den Stoffwechsel in der Muskulatur herabsetzen	305
8. Gifte, die die Körpertemperatur erhöhen	306
9. Gifte, die die Körpertemperatur herabsetzen	306
10. Gifte, die aus anderen Gründen den Grundumsatz verändern	307
B. Respiratorischer Quotient	310
1. Gifte, die durch Änderung der Lungenventilation den R.Q. beeinflussen	311
2. Gifte, die durch Änderung der Alkaleszenz des Blutes den R.Q. beeinflussen	312
3. Gifte, die durch Änderung der Verbrennungen den R.Q. beeinflussen	312
C. Zufuhr von Nahrungsmitteln	312
D. Eiweißstoffwechsel	313
1. Säuren und Alkalien	314
2. Neutralsalze	315
3. Andere anorganische Substanzen	316
4. Kohlenstoff-Verbindungen	317
II. Verbrennbare Gifte	322
1. Methylalkohol	323
2. Äthylalkohol	323
a) Ausscheidung	323
b) Grundumsatz	324
c) Menge des Alkohols, die an den Verbrennungen teilnimmt	325
d) Ersatz der stickstofffreien Brennstoffe durch Alkohol	325
e) Wirkung des Alkohols auf den Eiweißstoffwechsel	326
f) Alkohol bei Muskelarbeit	326
3. Andere Alkohole	327
Gesamtumsätze bei Pflanzen, insbesondere bei den autotrophen. Von Professor Dr. KARL BÖRESCH-Prag, Tetschen/Liebwerd.	328
Allgemeines	328
Bilanz der Wasseraufnahme und -abgabe bei Pflanzen	330
Bilanz des pflanzlichen Gaswechsels. Verhältnis der Assimilation zur Atmung	333
Die Kohlensäureassimilation	334
Die Reduktion von Nitraten und anderen Nährstoffen in höheren Pflanzen	337
Die Atmung der Pflanzen	338
Die elementare Zusammensetzung der Nahrungsstoffe autotropher Pflanzen und die Substituierbarkeit einzelner Elemente	341
Der Minimalbedarf der höheren Pflanzen an den einzelnen Nährstoffen	344
Die Abhängigkeit der pflanzlichen Produktion von der Menge oder Intensität der Wachstumsfaktoren. Das Ertragsgesetz	346
Die Wirkung variierter Nährstoffmengen auf pflanzliche Umsätze im besonderen	350
Der Wirkungswert der Wachstumsfaktoren, der Nährwert verschiedener Nährstoffformen. Reizstoffe	359
Einfluß der Zusammensetzung und der Reaktion des Nährstoffgemisches auf den Gesamtumsatz der Pflanze	363
Der pflanzliche Stoffwechsel bei verschiedener Temperatur	365
Das Wachstum der Pflanze. Entwicklungsstoffwechsel	367
Gesamtumsätze bei der Bildung von Reservestoffen (Reifung der Samen) und während der Ruheperiode	370

Stoffwechselstörungen durch äußere und innere Faktoren	371
Stoffabgabe seitens der höheren Pflanze	373
Einiges aus der vergleichenden Physiologie des Gesamtstoffwechsels verschiedener Pflanzen	374
Vergleichende Physiologie des Stoffwechsels. Von Privatdozent Dr. HANS JOST-Frankfurt a. M. Mit 15 Abbildungen	377
I. Einleitung und Übersicht	377
II. Allgemeiner Teil	378
A. Gesamtstoffwechsel	378
1. Die Abhängigkeit des Stoffwechsels von der Organisation	379
2. Die Abhängigkeit des Stoffwechsels von äußeren Faktoren	391
a) Der Stoffwechsel bei verschiedenem Sauerstoffpartialdruck	392
b) Der Stoffwechsel in Anaerobiose	399
c) Die Abhängigkeit des Stoffwechsels von der Nahrungszufuhr	404
d) Ruhezustände	405
e) Die Abhängigkeit des Stoffwechsels von der Temperatur	407
B. Intermediärstoffwechsel	420
1. Intermediärer Kohlehydratstoffwechsel der niederen Tiere	420
2. Intermediärer Fettstoffwechsel	424
3. Intermediärer Eiweißstoffwechsel	427
III. Spezieller Teil	430
1. Protozoen	430
2. Spongien	431
3. Coelenteraten	431
4. Echinodermen	433
5. Würmer	434
6. Mollusken	438
7. Tunicaten (Manteltiere)	440
8. Arthropoden	440
9. Poikilotherme Wirbeltiere	452
10. Homoiotherme Wirbeltiere	461

Intermediärer Stoffwechsel.

Physiologie und Pathologie des intermediären Kohlehydratstoffwechsels. Von Professor Dr. SIMON ISAAC und Dr. RUDOLF SIEGEL-Frankfurt a. M. Mit 2 Abbildungen	469
Einleitung	469
A. Physiologischer Teil	471
I. Austausch der Kohlehydrate zwischen Blut und Körperzellen	471
1. Aufnahme der Kohlehydrate in die Blutbahn	471
2. Der Blutzucker	472
3. Die Abgabe des Zuckers aus dem Blute in die Gewebe	475
II. Der Abbau der Kohlehydrate	477
1. Abbau der Polysaccharide bis zu Hexose	477
2. Die Reaktionsform der Hexose	479
a) Der Begriff des „körpereigenen“ Zuckers	479
b) Die Enolform. Die Struktur der Phosphatester	480
c) Andere Reaktionsformen des Traubenzuckers. Frage der Zuckeraktivierung durch Insulin	482
3. Die Spaltung der Hexose zu Stoffen der C ₃ -Stufe	485
a) Die Phosphorylierung und Glykolyse. Der zuckerspaltende Fermentkomplex	485
b) Die ersten Spaltungsprodukte der Hexose	488
c) Die Milchsäure; ihre Rolle bei Zuckerabbau und -synthese	492
4. Der Abbau auf der C ₂ -Stufe (Abbau des Methylglyoxals)	495
a) Der Mechanismus der gekoppelten Oxydoreduktionen	495
b) Die drei Formen der alkoholischen Gärung	496
c) Die Brenztraubensäure	497
d) Der Acetaldehyd. Die Zuckerbildung aus Fettsäuren	499
e) Andere Dismutationsprodukte	503
5. Die Endoxydation	504
6. Anhang: Die Bildung der Glucuronsäure u. a.	506
Das Verhalten von Galaktose und Lactose im Stoffwechsel	507

	Seite
III. Der Aufbau der Kohlehydrate	508
1. Die Glykogenbildung. Glykogenie	509
2. Die Glykoneogenie	514
a) Die Zuckerbildung aus Abbauprodukten der Kohlehydrate und verwandten Substanzen	514
Milchsäure S. 515. — Brenztraubensäure S. 515. — Methylglyoxal S. 516. — Propionsäure S. 516. — Glycerin S. 516. — Glycerinaldehyd und Dioxyceton S. 516. — Glycerinsäure S. 518	
b) Die Zuckerbildung aus Eiweiß	520
Glykokoll S. 521. — Alanin S. 522. — l-Serin S. 522. — Cystin S. 522. — Asparaginsäure S. 522. — Glutaminsäure S. 523. — Arginin S. 523. — Prolin S. 524.	
c) Die Zuckerbildung aus Fett	526
3. Die Beziehungen des intermediären Kohlehydratstoffwechsels zu anderen intermediären Stoffwechselvorgängen	526
IV. Die Beziehungen zwischen KH-Abbau und -Synthese. (Die PASTEUR-MEYERHORSCHER Reaktion.) Der quantitative Anteil der einzelnen Gewebe an den Phasen des KH-Umsatzes	528
1. Die einzelnen Phasen des KH-Umsatzes in ihrer Verknüpfung	528
2. Die Phasen des Muskelstoffwechsels	530
3. Weitere Analyse der einzelnen Phasen und ihrer gegenseitigen Beziehung	532
4. Der Stoffwechsel der Gewebe in verschiedenen Altersstufen	533
5. Der Stoffwechsel des Nervengewebes	533
6. Der Stoffwechsel der Tumoren	534
7. Der Stoffwechsel anderer Gewebe	535
8. Zusammenfassung	535
V. Die Koordination des Kohlehydratstoffwechsels	536
B. Pathologischer Teil.	544
Einleitung. (Allgemeines über Glykosurie und Hyperglykämie.)	544
I. Die verschiedenen Formen der nichtdiabetischen Hyperglykämie und Glykosurie	545
1. Hyperglykämie und Glykosurie durch primäre Störungen zentral-nervöser Mechanismen	545
2. Hyperglykämie und Glykosurie durch innersekretorische Störungen	547
a) Die Adrenalinhyperglykämie	547
b) Die thyreogene Hyperglykämie und Glykosurie	549
c) Hypophysäre Hyperglykämie und Glykosurie	549
3. Hyperglykämie durch pharmakologische Einwirkung	550
a) Hyperglykämie durch vorwiegend zentrale Sympathicusreizung	550
b) Hyperglykämie durch periphere Sympathicusreizung	552
4. Weitere Formen experimenteller Hyperglykämie	553
a) Die Säurehyperglykämie	553
b) Die Aderlaßglykämie	553
c) Die febrile Hyperglykämie	554
5. Die alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie	554
II. Die diabetische Stoffwechselstörung	558
1. Die Bedeutung des Pankreas für die Entstehung des Diabetes	558
2. Die Störungen des Kohlehydratstoffwechsels nach Pankreasexstirpation	561
3. Das Wesen der diabetischen Stoffwechselstörung	563
a) Theorie des apankreatischen Diabetes und ihre experimentelle Begründung	563
b) Theorie der Insulinwirkung	569
Die Besonderheit der Insulinwirkung auf die Leber	576
III. Der Phlorrhizindiabetes	580
IV. Der Diabetes des Menschen	582
1. Die Glykosurie	582
Abhängigkeit der Glykosurie von der Größe der Calorienzufuhr.	584
Einwirkung von Muskeltätigkeit auf die Glykosurie	585
Interkurrente Krankheiten und ihr Einfluß auf die Glykosurie	585
2. Die Hyperglykämie	586
3. Der Stoffwechsel beim Diabetes mellitus des Menschen	588
4. Die Ausscheidung der Acetonkörper und die diabetische Acidosis	591
5. Besondere Formen des menschlichen Diabetes	593
a) Pluriglanduläre Form des menschlichen Diabetes	593
b) Renaler Diabetes des Menschen	594

Der Aufbau der Kohlehydrate in der grünen Pflanze. Von Professor Dr. HEINRICH SCHROEDER-Hohenheim.	595
Intermediärer Fettstoffwechsel und Acidosis. Von Dr. Privatdozent HANS JOST-Frankfurt a. M. Mit einer Abbildung	606
I. Einleitung und Übersicht	606
II. Allgemeiner Fettstoffwechsel	607
1. Fettumsatz und Verbrennung	607
2. Fettbildung aus Eiweiß	608
3. Fettbildung aus Kohlehydrat	610
4. Die Umwandlung von Fett in Kohlehydrat	611
a) Allgemeine Gesichtspunkte	611
b) Experimentelle Untersuchungen	612
c) Beobachtungen bei den verschiedenen Formen des Diabetes	614
d) Beobachtungen an winterschlafenden Tieren	616
e) Einfluß von Insulin und Adrenalin auf die Zuckerbildung aus Fett	616
f) Energielieferung bei der Muskelkontraktion durch Fett	618
5. Fettablagerung	619
Das Depotfett	619
Fettablagerung in den einzelnen Organen	622
Fettaufnahme durch die normale Leber	622
Die pathologische Leberverfettung	623
Pathologische Fettablagerung in anderen Organen	624
6. Lokalisation des Fettstoffwechsels in den verschiedenen Organen	625
7. Beziehungen zwischen Fetten und Phosphatiden	628
III. Chemismus des intermediären Fettstoffwechsels	630
1. Allgemeiner Überblick und Methodisches	630
2. Über den Abbau der Fettsäuren	633
a) Abbau der aromatischen Fettsäuren	633
b) Abbau der normalen Fettsäuren	635
c) Abbau der Amino- und Isosäuren	639
3. Über den Mechanismus der β -Oxydation	643
4. Aufbau der Fettsäuren	652
5. Umbildung und Neubildung des Fettes im Intermediärstoffwechsel	656
IV. Die Acidosis	659
1. Erscheinungen und Ursachen	659
2. Ketogene und antiketogene Substanzen	663
3. Mechanismus der antiacidotischen Wirkung	665
Intermediärer Eiweißstoffwechsel. Von Professor Dr. OTTO NEUBAUER-München	671
Einleitung	671
A. Die Eiweißbausteine im Organismus, ihre Resorption und ihr Transport	675
I. Die einfachen Eiweißbausteine (Aminosäuren) im Organismus	675
Aminosäuren im Blut, Organen und Sekreten unter physiologischen Bedingungen	676
Pathologische Hyperaminacidosen	683
Hyperaminacidose bei schweren Leberdegenerationen	684
Hyperaminacidose bei anderen Krankheiten	689
II. Die zusammengesetzten Eiweißbausteine im Organismus (Albumosen, Peptone, Peptide).	695
Vorkommen von biureten Peptiden (Albumosen, Peptonen)	696
Vorkommen von abiureten Peptiden	700
Anhang: Proteinsäuren	702
III. Resorption der Eiweißbausteine im Darm	704
IV. Transport der resorbierten Eiweißbausteine in die Gewebe	710
B. Obere Stufe des Eiweißstoffwechsels	717
V. Aufbau von Eiweiß aus den Bausteinen	717
VI. Speicherung von Eiweiß	719
VII. Abbau von Gewebeeiweiß (einschließlich Autolyse)	721
Autolyse	721
VIII. Umbau von Gewebeeiweiß	737
BENCE-JONESsche Albuminurie	743
Amyloidose	748
IX. Abartung von Körpereiwweiß	754
C. Untere Stufe des Eiweißstoffwechsels (Aminosäurenstoffwechsel)	756

	Seite
X. Synthese von Aminosäuren	756
Synthese von Aminosäuren aus dem Kohlenstoffskelett und NH_3 (Aminierung)	757
Produktion der Kohlenstoffskelette der Aminosäuren	761
Neubildung von Glykokoll (Hippursäuresynthese)	762
XI. Abbau der Aminosäuren	773
1. Typischer Hauptweg des Aminosäurenabbaus. Desaminierung	775
2. Ammoniak	797
Ammoniak im Harn	801
Quellen und Bildungsstätte des Harnammoniaks	804
3. Harnstoffbildung	808
4. Abbau der Aminosäuren-Reste	824
I. Glucoplastische Hauptgruppe der Aminosäuren	828
II. Ketoplastische Hauptgruppe der Aminosäuren	848
Aliphatische Untergruppe der ketoplastischen Aminosäuren	849
Alkaptonoplastische Untergruppe der ketoplastischen Aminosäuren	850
Alkaptonurie	851
Übersicht über die Abbauwege der ketoplastischen Aminosäuren	879
III. Hauptgruppe der Aminosäuren (Aglucoplastische, aketoplastische Hauptgruppe)	884
5. Abbau des Cystins (Cysteins)	894
Die Cystindiathese (Cystinurie, einschließlich Diaminurie)	906
Mercaptursäurenbildung	917
6. Nebenwege der Aminosäuren im Organismus	919
a) Bildung von Alkoholsäuren (Oxysäuren)	919
b) Bildung von Aminen, Diaminen und ω -Aminosäuren	925
c) Bildung von Betainen und Cholin (Methylierung von Aminosäuren)	928
d) Kreatin und Kreatinin	931
e) Bildung von Guanidinbasen	962
f) Bildung von Uraminosäuren	964
g) Bildung von Purinkörpern, insbesondere von Harnsäure	964
h) Bildung von Fettsäuren (und von Fett)	968
XII. Bakterielle Zersetzung der Aminosäuren und Schicksal der Zersetzungsprodukte im Organismus	968
Stickstoff- und Schwefelassimilation. Von Professor Dr. GUSTAV KLEIN-Wien	990
Das Verhalten körperfremder Substanzen im intermediären Stoffwechsel.	
Von Privatdozent Dr. KONRAD FROMHERZ-Basel.	996
I. Der Abbau aliphatischer Verbindungen	997
1. Alkohole	997
2. Ketone, Aldehyde, Kohlehydrate	999
3. Fettsäuren (Carbonsäuren)	1000
4. Einbasische Oxy- und Ketonsäuren	1003
5. Zweibasische Säuren	1004
6. Kohlehydratsäuren	1006
7. Halogenverbindungen	1007
8. Stickstoffhaltige Verbindungen	1008
9. Schwefelverbindungen	1012
II. Abbau aromatischer Verbindungen	1013
1. Kohlenwasserstoffe	1013
2. Phenole	1015
3. Alkohole, Aldehyde, Ketone	1016
4. Halogenderivate	1017
5. Nitroverbindungen	1018
6. Amine	1018
a) Die Aminogruppe substituiert ein Kern-H-Atom	1019
b) Die Aminogruppe substituiert ein H einer Seitenkette	1019
7. Rein aromatische Carbonsäuren	1020
8. Fettaromatische Carbonsäuren	1021
a) Derivate der Phenyllessigsäure	1022
b) Derivate der Phenylpropionsäure	1023
c) Derivate der γ -Phenyl-n-buttersäure	1026
d) Derivate von α -Aryl-n-buttersäuren	1026
e) Derivate der Phenylvaleriansäure und Phenylcapronsäure	1027
9. Arsenderivate	1028
10. Terpene	1029

	Seite
III. Abbau heterocyclischer Verbindungen	1029
1. Furanderivate	1030
2. Pyronderivate	1030
3. Piperidin- und Pyridinderivate	1030
4. Chinolinderivate	1030
5. Indolderivate	1031
6. Pyrazolonderivate	1032
7. Imidazolderivate	1032
8. Alkaloide	1033
IV. Synthesen im tierischen Organismus	1034
1. Glykuronsäure	1035
2. Ätherschwefelsäuren	1038
3. Aminosäurepaarung	1039
a) Glykokoll	1039
b) Glutamin	1041
c) Ornithin	1042
d) Mercaptursäuren	1042
4. Uraminosäuren	1043
5. Acetylierung	1044
6. Methylierung	1045
7. Synthese neuer Kohlenstoffbindungen	1045
V. Verhalten anorganischer Verbindungen im intermediären Stoffwechsel	1046
Die Nucleine und der Nucleinstoffwechsel. Von Professor Dr. SIEGFRIED J. THANN- HAUSER-Düsseldorf. Mit einer Abbildung	1047
Geschichtliches	1047
A. Die einfachen Spaltprodukte der Nucleinsäuren	1050
1. Die in den Nucleinen vorgebildeten Purine und ihre Derivate	1050
Die Oxypurine	1050
Quantitative Bestimmung der Purine und der Harnsäure	1052
Die methylierten Purine	1053
Die Synthese der Purine	1053
2. Die in den Nucleinsäuren vorgebildeten Pyrimidine	1054
3. Die in den Nucleinsäuren vorgebildeten Kohlehydrate	1055
4. Die in den Nucleinsäuren vorgebildete Phosphorsäure	1056
B. Über die Verkettung der Bausteine der Nucleinsäure im Nucleotid-Molekül	1057
1. Purin-Nucleoside	1057
2. Pyrimidin-Nucleoside	1058
3. Zucker-Phosphorsäure-Ester	1059
C. Die einfachen pentosehaltigen Nucleinsäuren des tierischen Organismus	1059
D. Hoher molekulare Spaltstücke der Hefenucleinsäure, Di- und Tri-Nucleotide	1062
E. Über den Aufbau der pflanzlichen Nucleinsäuren (Hefenucleinsäuren)	1062
F. Einfache Spaltstücke der Thymusnucleinsäure	1064
G. Über den Aufbau des Polynucleotid-Moleküls der Thymusnucleinsäure	1064
H. Allgemeines über die tierische Nucleinsäure	1066
I. Die Bedeutung der Nucleinsäuren im Zellstoffwechsel	1067
Der Nucleinstoffwechsel	1068
A. Über den Abbau der Nahrungsnucleine. (Exogener Nucleinstoffwechsel)	1068
1. Verdauung und Resorption	1068
2. Abbau der resorbierten Nucleotide im intermediären Stoffwechsel	1069
B. Abbau der endogen entstehenden Nucleinsäuren	1075
C. Aus welchen Bestandteilen ergänzt der Organismus seinen Bedarf an Nuclein- säuren und wieweit ist er zu deren Synthese befähigt?	1077
D. Das Verhalten der Methylpurine im Stoffwechsel	1080
1. Der Einfluß des Nervensystems auf den Purinstoffwechsel	1081
2. Störungen des Purinstoffwechsels	1086
3. Gichtähnliche Erkrankungen bei Tieren	1093
Der Cholesterinstoffwechsel. Von Professor Dr. ERNST LEUPOLD-Greifswald	1095
A. Der Cholesterinstoffwechsel	1096
I. Die Bezugsquellen	1096
II. Das Blutcholesterin	1099
III. Der intermediäre Cholesterinstoffwechsel	1113
IV. Die Ausscheidung des Cholesterins	1117
a) Ausscheidung des Cholesterins durch die Leber	1117
B. Das Organcholesterin	1121

	Seite
Die Vitamine. Von Professor Dr. WILHELM STEPP-Breslau. Mit 6 Abbildungen . .	1143
Allgemeiner Teil	
A. Entwicklung der Lehre von der qualitativ unzureichenden Ernährung . . .	1143
B. Definition der Vitamine und Namengebung	1147
C. Die verschiedenen Formen von qualitativer Insuffizienz der Nahrung . . .	1148
1. Allgemeines über den Nachweis der Unentbehrlichkeit einzelner Nährstoffe	1148
2. Allgemeines über krankhafte Störungen als Folge mangelhafter oder fehlender Zufuhr von unentbehrlichen Nährstoffen	1149
3. Überblick über die verschiedenen Formen von qualitativer Insuffizienz der Nahrung durch Mangel an den sog. Hauptnährstoffen	1151
a) Eiweiß und Aminosäuren	1151
Fütterungsversuch, der die Wichtigkeit des Cystins für das Wachstum zeigt	1154
Fütterungsversuch, der die Wichtigkeit des Lysins für das Wachstum zeigt	1155
b) Kohlehydrate und Fette	1155
c) Mineralstoffe	1157
4. Insuffizienz der Nahrung durch Mangel an Vitaminen	1158
5. Spezielle Methodik des Nachweises der Vitamine und nähere Beweisführung für ihre Existenz	1159
6. Zur Frage der Bildung der Vitamine im Tierkörper	1163
7. Krankhafte Störungen als Folge von Vitaminmangel in der Nahrung . .	1166
8. Allgemeines über die Wirkungsweise der Vitamine	1167
Besonderer Teil	
Die bekannten Vitamine und die experimentellen Avitaminosen	1169
A. Die beiden fettlöslichen Vitamine: Das antixerophthalmische Vitamin A und das antirachitische Vitamin D	1170
I. Das antixerophthalmische Vitamin	1171
1. Die ersten Tierexperimente, die zur Entdeckung eines fettlöslichen und eines wasserlöslichen Vitamins führten	1171
2. Die Entwicklung der weiteren Erforschung des fettlöslichen Vitamins und der durch sein Fehlen hervorgerufenen Ausfallserscheinungen	1172
3. Die für den Mangel an A-Vitamin spezifischen Insuffizienzsymptome	1173
a) Wachstumsstillstand und Körpergewichtsabnahme	1173
b) Xerophthalmie und Keratomalacie	1175
Veränderungen in anderen Organen bei der Xerophthalmie . .	1177
4. Einige allgemeine Bemerkungen zur Physiologie des Vitamins A . .	1178
5. Pathologische Anatomie der durch A-Mangel erzeugten Avitaminose	1179
6. Über Heilung der durch Mangel an Vitamin A erzeugten Insuffizienzerscheinungen	1180
II. Das antirachitische Vitamin	1180
1. Das Bild der experimentell erzeugten echten Rachitis	1184
2. Methodik der Prüfung von Nahrungsmitteln auf Anwesenheit des antirachitischen Stoffes	1185
3. Das durch Mangel an Calcium und antirachitischem Vitamin erzeugte rachitisähnliche Bild	1186
4. Über die Wirkung organisch gebundenen Phosphors bei der phosphatarmen Rachitis	1187
5. Über die Bedeutung anderer Faktoren für die Entstehung der experimentellen Rachitis	1187
6. Neuere Untersuchungen zur experimentellen Rachitis der Ratten .	1189
7. Pathologische Anatomie der experimentellen Rachitis	1190
Anhang: Phosphatsteine im Harntractus bei Mangel an fettlöslichem Vitamin in der Kost	1191
III. Über die Verbreitung der fettlöslichen Vitamine in der Natur	1191
1. Das Vitamin A oder antixerophthalmische Vitamin	1191
Tierische Gewebe	1191
Pflanzliche Gewebe	1193
2. Das Vitamin D oder antirachitische Vitamin	1194
IV. Zur chemischen Natur der fettlöslichen Vitamine	1195
a) Das A-Vitamin	1195
b) Das antirachitische Vitamin	1198
B. Das antineuritische Vitamin oder Vitamin B	1201
1. Die Entdeckung der experimentellen Beriberi	1201

2. Das Studium der Insuffizienzerscheinungen bei Mangel an B-Vitamin in der Nahrung	1203
a) Die Insuffizienzerscheinungen bei Ausschaltung des B-Vitamins im Tierexperiment	1204
Die Erscheinungen bei Tauben und Hühnern	1204
Die Erscheinungen bei der Ratte	1205
b) Zur Wirkungsweise des Vitamins B	1207
c) Über den Einfluß des B-Vitamins auf den Stoffwechsel	1209
3. Pathologische Anatomie der experimentellen Polyneuritis	1212
4. Zur chemischen Natur des Vitamins B	1213
5. Bemerkungen zum Nachweis des Vitamins B	1215
6. Über die Verbreitung des Vitamin B in der Natur	1216
Produkte des Pflanzenreiches	1217
Produkte des Tierreiches	1217
C. Das antiskorbutische Vitamin oder Vitamin C	1218
1. Die Entwicklung der Insuffizienzerscheinungen beim Meerschweinchen	1219
2. Pathologische Anatomie des experimentellen Skorbuts	1220
3. Die Wirkung antiskorbutischer Substanzen	1220
4. Der Nachweis des Vitamins C	1221
5. Experimenteller Skorbut bei anderen Tieren	1222
6. Stoffwechselveränderungen bei Skorbut	1223
7. Über die Verbreitung des Vitamins C in der Natur	1224
a) Pflanzenreich	1224
b) Tierreich	1225
8. Zur Frage der chemischen Natur des antiskorbutischen Vitamins und über seine Empfindlichkeit gegenüber chemischen und physikalischen Einwirkungen	1226
D. Zur Frage der Existenz eines besonderen wachstumsfördernden (ansatzfördernden) Vitamins	1229
E. Zur Frage der Existenz eines besonderen, für die ungestörte Funktion der Zeugungsorgane unentbehrlichen Vitamins	1231
F. Vitaminhunger und Resistenz gegen Infektionen	1232
G. Zur Frage eines Synergismus der Vitamine	1233
Avitaminosen beim Menschen	1234
Anhang: Ist die Pellagra eine Avitaminose?	1238
H. Verteilung der Vitamine in den wichtigsten Erzeugnissen des Tier- und Pflanzenreiches	1239
Die Degenerationen und die Nekrose. (Stoffwechselstörungen, Dystrophien.) Von Geheimrat Professor Dr. PAUL ERNST-Heidelberg	1245
Störungen des Eiweißstoffwechsels	1249
Die trübe Schwellung	1250
Die schleimig-gallertige Degeneration	1252
Die Verhornung	1254
Die amyloide Entartung	1254
Die hyaline Entartung	1262
Störungen des Pigmentstoffwechsels	1263
Störungen des Fettstoffwechsels	1267
Störungen des Kohlehydratstoffwechsels	1275
Störungen des Mineralstoffwechsels	1276
Die Nekrose, der örtliche Tod	1282
Nekrosen durch nervöse Einflüsse (Neurotische Nekrosen)	1284
Vasculäre oder zirkulatorische Nekrose, lokale Synkope und Asphyxie	1287
Chemisch-toxische Nekrose	1291
Bakterielle, infektiös toxische, entzündliche Nekrose	1296
Physikalische Nekrosen (thermische, photische, aktinische Nekrosen)	1299
Mechanische oder traumatische Nekrose	1304
Sachverzeichnis	1307

Die Kapitel

Salzstoffwechsel und Mineralstoffgehalt

werden in Band XVI behandelt.

Gesamtstoffwechsel und Energiewechsel.

Aufgabe (Bilanz). Allgemeine Methodik.

Von

M. RUBNER

Berlin.

Die allgemeine Methodik des Stoffwechsels und der Ernährung überhaupt hat nur die Hauptrichtungen und Aufgaben der experimentellen Forschung zu behandeln. Die eingehenden Spezialfragen werden in den späteren Abschnitten behandelt werden.

Das Studium der Ernährung beruht auf der quantitativen Darlegung der Wechselwirkung zwischen Körper und den Nahrungsstoffen. Der eingeführten Nahrung gegenüber stehen die Ausscheidungen in Harn, Kot und der Respiration, im Schweiß und den sonstigen Verlusten, wie Verlust an Haaren, Epidermis, Sputum, Blutverlust bei der Frau und durch Abgabe von Milch, wie andererseits die Veränderungen des Körpers.

Der Vergleich der Einfuhr zur Ausfuhr, die Bilanz, kann eine volle Übereinstimmung geben, oder es können Stoffe fehlen oder hinzugekommen sein. Was fehlt ist im Körper zurückgehalten, denn Materie kann nicht zu Verlust gehen; die Mehrausscheidung rührt von Körperbestandteilen her mit Ausnahme des Sauerstoffs, der zur Oxydation organischer Stoffe aufgenommen wird, und unter allen Umständen auch bei einem Gleichgewicht der Nahrungsstoffe, die Ausscheidungen erhöht erscheinen läßt. Das Gewicht eines Menschen, der in seiner Nahrung den ganzen Bedarf bestreitet, bleibt gleich, die Ausscheidungen zusammengenommen wiegen um den aufgenommenen Sauerstoff mehr wie die Einnahmen.

Versuche mit Bestimmungen *aller* in den Körper eingeführten Elementarstoffe und eine quantitative Untersuchung aller ausgeschiedenen sind in erheblicher Zahl von PETTENKOFER und VOLT zuerst ausgeführt worden und als solche von großer Bedeutung gewesen, aber entbehrlich geworden, denn das Ernährungswesen hat später seine methodischen Probleme vereinfacht.

Im wesentlichen handelt es sich meist nur um das Schicksal der Hauptnahrungsstoffe, um die Eiweiße, Fette, Kohlehydrate, Aschebestandteile und das Wasser. Mit Ausnahme des Wassers sind dies Gruppenbezeichnungen. In der Natur kommen zahlreiche Eiweißstoffe, Fettarten, Kohlehydrate und Aschebestandteile vor, von denen die Organismen nur bestimmte verwenden können. Manche sind gar nicht, andere nur teilweise verwendbar, also minderwertig. Die Menschen wie die Tiere haben instinktmäßig eine passende Auswahl getroffen, und wirklich Unverdauliches und Unbrauchbares stellt, wenn es überhaupt genommen wird, nur einen kleinsten Teil der Kost dar.

Unter normalen Verhältnissen verläuft die Ernährung so, daß jahrzehntelang das Körpergewicht mit kleinen Schwankungen dasselbe bleibt, obschon

in einem Jahre an 30 mal so viel verzehrt wird, als der Körper selbst an Energievorräten darstellt. Diesen Vorgang der Gleichhaltung des Körpers bei fortwährender Zerstörung der Nahrung nennt man den *Betriebsstoffwechsel*. Es wird dabei also alle aufgenommene Nahrung bis zu den eingangs schon erwähnten Endprodukten abgebaut.

Etwas komplizierter liegen die Fälle, bei denen dauernd oder zeitweilig eine Zu- oder eine Abnahme der Körperbestandteile eintritt. Der wichtigste und normale Vorgang ist das *Wachstum*, neben dem unverändert der Betriebsstoffwechsel des betreffenden Organismus weiterbesteht. Hier zeigt nun die anatomische Zergliederung eine zunehmende Verschiedenheit der Organe bis zum Ende des Wachstums. Letzteres ist von seiner Ergiebigkeit und Länge der Dauer von bestimmten Regulationen durch endokrine Drüsen abhängig. Zu geringe Nahrung kann es hemmen, zu reiche Nahrung aber nicht beschleunigen.

Die sonstigen Beeinflussungen des Körpers durch die Nahrung beziehen sich auf ein *Zuwenig der Nahrung* (Hunger oder Unterernährung), die in jeder Periode des Lebens eintreten können, und die *Überernährung*, welche zu starken Gewichtsveränderungen führen kann.

Die Korrektur des Hungers oder der Unterernährung führt zur *Regeneration und Anspeicherung*.

Beim Erwachsenen bleibt der größte Teil der Zellen, von Blut- und Lymphzellen abgesehen, dauernd erhalten. Aber bei den Vorgängen der Unterernährung und des Hungers verlieren die Zellen einen Teil ihres Inhalts oder Fett und Glykogen — d. h. Vorratsstoffe — schwinden. Der Zellinhalt kann etwa bis zur Hälfte der Masse sinken.

In eben derselben Geschwindigkeit wie beim Wachstum findet bei der Regeneration anfänglich der Neuaufbau der Zellmasse statt, nicht aller und gleichmäßig, denn bei Hunger halten sich die funktionell wichtigsten Organbestände besser als die anderen.

Wenn nachzuweisen ist, daß einzelne Nährstoffe im Körper zurückgeblieben sind, so würde die einfache unveränderte Zurückhaltung in das Gebiet des Bilanzproblems gehören; wenn aber die zurückgehaltenen Stoffe Umwandlungen erfahren, so hätte man diese Vorgänge als Ausdruck des intermediären Stoffwechsels, der an anderer Stelle zu behandeln ist, anzunehmen. Wachstum und Regeneration sind trotz mancher Ähnlichkeit innerlich verschiedene Prozesse, und Fragen dieser Art, gelten als dem Stoffwechselleben zugehörig. Abgesehen von den beiden wichtigen Neubildungen und Ersatzprozessen kommt es unter dem Einfluß einer zu reichlichen oder zu geringen Nahrung zu *täglichen Veränderungen des Körpers*.

Beim Wachstum ist die Möglichkeit der Anlagerungen von Eiweißstoffen zu neuen Organen nur durch die Wachstumsgrenzen beschränkt. Dabei können wir als sicher annehmen, daß nicht alle als Nahrung bezogene Eiweißstoffe sich zum Gewebefbau eignen und deshalb Umlagerungen ihrer Bausteine erfahren. Ähnlich bei der Regeneration.

Fettbildung und Glykogenanlagerungen sind nichts, was dem Wachsenden allein zu eigen wäre; sie kommen zu allen Zeiten vor, wenn Fett oder Kohlehydratüberschüsse vor allem vorhanden sind. Fett muß manchmal erst aus körperfremden Fetten erzeugt werden; und aus Kohlehydraten verschiedener Art (und Eiweiß) entsteht durch Umbau Glykogen. Die wichtigste ist die Umwandlung von Kohlehydraten zu Fett.

Also von Eiweiß kann nur eine sehr mäßige und gewöhnlich nur vorübergehende Ablagerung vorkommen: a) als Vorratseiweiß bei jedem Eiweißgenuß; b) als Übergangseiweiß nach reichlicher Eiweißzufuhr, abgelagert hauptsächlich

in der Leber unter Verdrängung von Glykogen. Im übrigen wird alles Eiweiß, was nicht im Wachstum, der Regeneration und der eben genannten Formen im Körper bleiben kann, gespalten und der N-haltige Teil entfernt. Damit bleibt für den Rest der Weg zur Fett- oder Glykogenbildung frei.

Die Zu- oder Abnahme anorganischer Verbindungen hängt von der Größe der Zufuhr ab. Jedoch finden wir bei allen organbildenden und organzerstörenden Prozessen gleichzeitig auch Veränderungen im Aschegehalt des Körpers. Daß verschiedene Aschebestandteile in erheblichem Maße sich gegenseitig ersetzen können, ist nicht zu beweisen.

Außer den Hauptgruppen der organischen Nährstoffe, die bis jetzt erwähnt worden sind, spielen im Organismus Körper, die in jeder Zelle, in Blut- und Lymphe in sehr kleinen Mengen vorkommen, eine wichtige Rolle, die ganz außer Verhältnis zu der Spärlichkeit des Vorkommens steht. Das ist z. B. für das Cholesterin und die Phosphatide (Lecithin usw.) der Fall.

Außerdem kommen nach ihrer Natur noch unbekannte Stoffe, die Vitamine, in Betracht, welche bei Tieren genau erforscht, sich als wesentlich für Wachsen und Gedeihen erweisen.

Der Stoffwechsel und alle mit ihm zusammenhängenden Fragen sind unlösbar ohne die Kenntnis der physikalischen Eigenschaften, d. h. des Energiegehaltes, der Nahrungs- und Körperstoffe. Das Leben der Zelle ist im ganzen Reich der Pflanzen und Tiere wie auch der Mikroben an die Zufuhr von Energie gebunden. Stofflich können in biologischer Hinsicht die verschiedensten „chemischen Prozesse“ des Lebens ablaufen. Gemeinsam ist für den Betriebsstoffwechsel der Verbrauch von Energie. Die Nährstoffe, die Träger potentieller Energie, die durch die Verbrennungswärme gemessen werden kann, geben diese im Lebensprozeß ab. Die Energie erscheint schließlich als Wärme oder mechanische Arbeit. Für alle diese Zwecke vertreten die einzelnen Nährstoffe einander nach Zahlen gleichen Energiegehalts (isodynamische Werte), woraus folgt, daß die verbrauchten Nährstoffe nach ihren Energiemengen (Calorien) summiert werden können, zum „Gesamtstoffwechsel“. Nur auf der Basis dieser Erkenntnisse lassen sich die Ernährungsverhältnisse verschiedener Individuen, verschiedener Spezies u. a. untereinander vergleichen.

Stofflich lösbar bleibt aber nun das *Eiweißbedürfnis*. Ein kleiner Teil des ganzen Ernährungsaufwandes (etwa 5%) des Ganzen muß dem Eiweiß vorbehalten bleiben, zum Ersatz für das ständige Zugrundegehen der Blut- und Lymphzellen, der Verluste an Haaren und Epidermis, Abschilferungen von Darm und allgemeine Zellverluste (Abnutzungsquote)¹.

Die Stoffwechselvorgänge und auch die energetischen Prozesse lassen sich also in ihrer Größe nur erfassen, wenn man die eingeführten Stoffe mit den Ausscheidungen vergleicht.

Zunächst ist zu beachten, daß für alle Experimente nur das als Nahrung in Rechnung kommt, was wirklich verzehrt worden ist. Dieser selbstverständlichen Forderung kommt man vielfach überhaupt nicht nach. Von allen Nahrungsmitteln oder Speisen müssen die nicht verzehrten Teile zurückgewogen werden. Das ist bei Tieren, wie dem Hund, relativ einfach; bei kleinen Tieren, z. B. Mäusen, Ratten, Vögeln, aber schon schwerer, weil diese häufig das Futter streuen, mit Kot und Harn mengen, so daß eine Sammlung, ein Zurückwiegen kaum durchführbar ist. Beim Menschen besteht die Schwierigkeit, daß Speisereste nicht mit der Speise selbst die gleiche Zusammensetzung haben; deshalb meist eine besondere Analyse der Reste notwendig machen.

¹ Arch. Anat. u. Physiol. 1911, 39ff.

Was die Zusammensetzung der Kost anlangt, so ist für genaue Versuche stets eine *direkte Analyse der verzehrten Substanz* ausgeführt worden und zu verlangen. Sehr häufig werden aber nur die Nahrungsmittel bei Versuchen an Menschen gewogen und auf Grund von Nahrungsmitteltabellen (nach KÖNIC u. a.) der Gehalt an Nährstoffen berechnet, ein Verfahren, das mit groben Fehlern behaftet sein kann. Nur für umfangreiche ernährungsstatistische Massenerhebungen ist dies Verfahren zulässig.

Außerdem ist es unbedingt notwendig, daß man sich klarmacht, welche Grundlagen die Zahlen besitzen, welche man gewöhnlich als *Nahrungsmittelwerte* benutzt.

Unsere Methoden sind im gewissen Sinne noch sehr primitive; die Analyse gliedert in Eiweißstoffe, Fette, Kohlehydrate (oder N-freie Extrakte), Asche und Wasser.

Die Eiweißstoffe werden nicht direkt bestimmt, vielmehr nur das Element N (nach KJELDAHL). Die Eiweißstoffe (Proteinstoffe) werden berechnet durch Multiplikation des N mit der Zahl 6,25, d. h. unter der Annahme, daß die Eiweißstoffe einen mittleren N-Gehalt von 16% haben. Dies trifft nicht zu, viele pflanzliche Eiweißstoffe z. B. haben einen erheblich höheren N-Gehalt. Ferner enthalten tierische und pflanzliche Nahrungsmittel neben Eiweißstoffen N-haltige Stoffe, die *nicht* Eiweiß sind. Diese Körper sind von zweierlei Natur, manchmal sind sie Abfallstoffe der Gewebe, z. B. enthält das Fleisch $\frac{1}{10}$ des N als *Extrakt-N*, der für Organernährung nicht weiter verwendbar ist. Ähnlich liegt es bei der Milch, den Eiern, kurz und gut bei allen tierischen Teilen. Bei pflanzlichen Nahrungsmitteln sind ganz gewaltige Mengen als *Amidstickstoff* usw. vorhanden; in Kartoffeln bis 50%, in Wirsing über 60%; Amidstickstoff ist aber kein Abfallstoff, sondern kann möglicherweise mehr oder minder umfangreich zum Ersatz für Eiweiß dienen. Daraus folgt, daß man tunlichst Eiweißstoffe mit geringen Mengen nichteiweißartiger N für wissenschaftliche Zwecke verwendet. Am meisten hat man zu Fütterungsexperimenten Muskelfleisch benutzt. Beim Menschen wird man bei Aufstellung einer Versuchskost auf die besprochenen Verhältnisse besonders Bedacht nehmen.

Was man *Fett* bei den Nahrungsmitteln nennt, ist nicht Neutralfett, sondern ein Gemenge von Neutralfett, Cholesterin, Lipoiden usw. „Fett“ ist eben nur der in Äther lösliche Anteil der Nahrungsmittel.

Recht kompliziert liegt die Sache bei den *Kohlehydraten*. Letztere sind bei pflanzlichen Nahrungsmitteln wesentlich Stärke, in Einzelfällen auch Zuckerarten, Hexosen und Pentosen, weiter folgen die Zellhüllen, ein Gemenge von Cellulose, Lignin, Pentosanen, Hemicellulosen usw.

Die Zellmembranen lassen sich nicht einheitlich behandeln. Es gibt solche, die sich leicht im Darm lösen und andere, die schwer verdaulich sind. Letztere haben kaum Nährwert, weil sie nur durch Bakterien unter Gasbildung aufgelöst zu werden scheinen. Für wissenschaftliche Tierexperimente wählt man als Nahrung meist Fleisch, Fett, Schweinegalg oder Butterschmalz; als Kohlehydrate Stärke oder Zucker. Bei der Mischung einer menschlichen Kost, wo man von den gebräuchlichsten Nahrungsmitteln nicht abgehen kann, muß man wenigstens der Fehler gedenken, welche durch die unpräzisen Angaben über den Kohlehydratgehalt möglich sind.

Die „N-freien Extrakte“, die gewöhnlich als Kohlehydrate gerechnet werden, lassen sich finden, wenn man von 100 Teilen die Summe: Wasser + Protein + Fett + Asche + Rohfaser abzieht. Hieraus kann man ermessen, daß die Genauigkeit dieser „Kohlehydrate“ nicht sehr groß ist. „Rohfaser“ bedeutet den nach Erhitzen mit Säure und Lauge zurückbleibenden Teil. Nach meinen

Untersuchungen ist die Rohfaser sehr verschieden zusammengesetzt und entspricht auch der Menge nach nicht den Zellmembranen.

Unter *Aschebestandteilen* (Salzen) versteht man gemeinhin jene Mengen von Substanzen, die nach der Verbrennung unter Anwendung langdauernder Glut zurückbleiben. Man hat diese Gruppierung beibehalten, obwohl sie wissenschaftlich nicht wohl haltbar ist, oder doch einer bestimmten Erläuterung bedarf. Viele organische Verbindungen des Organismus und der Nahrung sind mit anorganischem Material verbunden. Das Eisen in der Asche kann vorher im Hämoglobin enthalten gewesen sein. Magnesium im Chlorophyll, Kalk z. B. im Casein. Jod in Substanzen der Schilddrüse; Schwefelsäure kann aus dem Schwefel der Eiweißstoffe herrühren, Phosphorsäure aus Eiweißstoffen oder dem Nuclein oder den Phosphatiden, wie Lecithin; viele Basen können aus der Verbrennung von Salzen mit organischen Säuren sich bilden. Den einzelnen Aschebestandteilen kann man natürlich nicht ansehen, woher sie gerade stammen.

Die heutige Nahrungsmittelanalyse gibt uns also in vielen Richtungen eine ungenügende Aufklärung über die dem Körper einverleibten Stoffe, was man natürlich bei allen Versuchen an Menschen, wenn sie mit einer komplizierten Kost leben, zu beachten ist. Im Interesse exakter Versuche muß die Auswahl nur solcher Nahrungsmittel empfohlen werden, deren Natur im allgemeinen wohl bekannt ist. Für die Versuchstiere, namentlich die Fleischfresser, ist es einfach eine einwandfreie Nahrungszufuhr zu erreichen. Fleisch und Speck, Stärke, Reis bieten die Möglichkeit, alle Kombinationen der Nährstoffe beim Hund zu bilden. Aber auch für den Menschen lassen sich Nahrungsgemische herstellen, die analytisch leicht zu beherrschen sind.

Liegt die Notwendigkeit vor, pflanzliche Nahrungsmittel anzuwenden oder gerade diese auf ihren Nährwert zu untersuchen, so haben wir die Möglichkeit, wenigstens die Proteine von den Amid- und Extraktstoffen zu trennen¹. Von den Kohlehydraten sind Stärke, Hexosen und Pentosen² einer genauen Analyse zugänglich, ebenso die Zellmembranen³.

Die Nahrungsmittel, so nimmt man an, durchwandern den Darm und hinterlassen als Unverdautes den Kot. Diese einfache und einleuchtende Darstellung ist aber nur zum Teil richtig. Jedenfalls muß man bei allen Versuchen über Ernährung die Größe der KOTAusscheidung kennen, aber die letztere besteht keineswegs immer aus Unverdaulichem. Bleibt man bei den animalischen Nahrungsmitteln, in verständigen Grenzen der Zufuhr, so stellt der Kot fast nur Reste der Verdauungssäfte dar. Man darf sich da durch ein gelegentliche Spuren der Nahrung aufweisendes mikroskopisches Bild nicht stören und tauschen lassen. Was durch den Darmkanal an Verdauungssäften geht, ist nach vielen Richtungen hin vom Eiweißumsatz selbst abhängig, also Stoffwechselprodukt.

Bei den pflanzlichen Nahrungsmitteln erscheinen allemal mindestens Reste der Nahrung, z. B. etwas Stärke, vor allem aber Reste von Zellmembranen in mehr oder minder abgebauter Form, manchmal auch nur einzelne Formen von Pflanzenzellen, wahrscheinlich verkorkte, die unangreifbar bleiben und außerdem reichliche Reste der Verdauungssäfte, während natürlich bei den geringen Mengen von Eiweiß die auf den Eiweißumsatz betreffende Beteiligung an der Ausscheidung klein bleibt.

¹ RURNER: Über die Nährwerte einiger wichtiger Gemüsearten. Berlin: Hirschwald 1916.

² RURNER: Die Verdaulichkeit der Vegetabilien. Arch. Anat. u. Physiol. 1918. 53.

³ RURNER: Die Resorbierbarkeit des Birkenholzes. Arch. Anat. u. Physiol. 1916. 88.

Die Nahrungsmittel gehen übrigens keineswegs als tote Masse durch den Darm. Bei vielen findet sich offenbar eine Reizung der Darmdrüsen und ein Anschwellen der Reste der Verdauungssäfte.

Es ist von Interesse, wenigstens einen kurzen zahlenmäßigen Einblick in die vorkommenden Unterschiede zu tun.

Wenn 100 Cal. Nahrungsmittel aufgenommen worden sind, erscheinen als Darmreste und Stoffwechselreste¹:

bei feinem Weizenbrot.	2,0 Cal.	bei gelben Rüben.	8,3 Cal.
„ Fleisch und Animalien . . .	4,4 „	„ Vollbrot aus Roggen . . .	8,8 „
„ Äpfeln	6,9 „	„ Kohlrüben	11,8 „
„ Vollbrot aus Weizen	7,3 „	„ Wirsing	19,5 „

Im ganzen betragen die Verluste der verschiedenen Nahrungsmittel von 4–20% der Calorien und müssen schon dieser Mengenverhältnisse wegen in Betracht gezogen werden. Diese Prozentverhältnisse gelten aber nicht für die einzelnen Komponenten, so kann z. B. Eiweiß in dem einen Fall sehr schlecht und ein anderer Nahrungsstoff im selben Nahrungsmittel dafür besser aufgenommen werden. Dort, wo nur Stoffwechselprodukte als Abfall in Betracht kommen, kann man die einzelnen „Stoffe“ des Kotes überhaupt zur Nahrung nicht in Beziehung setzen. Manche freien Nährstoffe, wie Zucker, auch Fett, sind ohne Einfluß auf Veränderungen der Darmausscheidungen². In Mischungen von Nahrungsmitteln liegen die Verhältnisse kompliziert, die Verdaulichkeit läßt sich als Summierung der einzelnen Komponenten dann betrachten, wenn eine Mischung von zahlreichen Nahrungsmitteln vorliegt, wie dies meistens bei Menschen der Fall ist.

Die Ernährung soll den Körper in normalem Zustande erhalten, oder den Zustand verbessern, oder endlich das gesunde Wachstum eines Kindes ermöglichen. Da nun das Körpergewicht im Durchschnitt zur Körpergröße in einem bestimmten erfahrungsgemäß feststehenden (innerhalb ziemlicher Schwankungsbreiten) Verhältnis steht, so hat die *Wägung des Körpers* von jeher eine große Bedeutung für die Beurteilung des Effektes der Ernährung gehabt. Diese bleibt ihr auch. Doch muß man bedenken, daß wenigstens innerhalb der Perioden von Tagen und vielleicht von Wochen die Verluste lebenswichtiger Substanzen, wie Eiweiß, Fett, durch gleichzeitige Zurückhaltung von Wasser in den Geweben verdeckt werden kann, und daß manchmal Gewichtstürze nichts Schlimmes bedeuten, sondern auf die Ausscheidung von Wasser zurückgeführt werden können.

Die *Dauer des Stoffwechselversuches* beträgt 24 Stunden, weil in dieser Zeit die Prozesse der Aufsaugung und des Abbaues des Materials vollzogen zu sein pflegt.

Man kann aber bei besonderen Fragestellungen, z. B. über die Geschwindigkeit des Verlaufs der Umsetzungen u. dgl. technisch auch Einzelperioden (siehe später) kürzerer Dauer wählen. Die Umsetzungsprodukte der Eiweißstoffe verlassen eben sehr schnell den Organismus, und ebenso steht es mit der Bildung und Ausscheidung der Respirationsprodukte.

Wenn irgend möglich werden Versuchsreihen mit *mehrtägiger Dauer* ausgeführt, weil sich dann auch die festen Ausscheidungen leichter bestimmen lassen.

¹ RUBNER: Sitzgsber. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. 8, 134 (1925).

² RUBNER: Verdaulichkeit der Vegetabilien. Arch. Anat. u. Physiol. 1918, 53ff. und die Verdaulichkeit von Nahrungsgemischen 138.

Man beobachte, daß der Stoffwechsel um so träger wird, je größer ein Organismus ist. Der Mensch ist deshalb schon weniger geeignet für Versuche wie ein kleiner Hund. Daher nehme man zu Versuchen, die a priori offenbar eine lange Versuchszeit beanspruchen, lieber kleine Tiere¹.

Es gibt Zustände, bei denen sich aber erst in Wochen, ja in Monaten ein Resultat erwarten läßt. Wenn der Körper über große Vorräte einer Substanz verfügt, von der täglich nur wenig verbraucht wird, so ist es meist in kürzeren Perioden oft analytisch unmöglich, kleine negative Bilanzen aufzufinden, man muß dann den Weg monatelanger Versuche wählen, um durch das Auftreten pathologischer Erscheinungen das Bestehen von gesundheitsschädlichen Verlusten zu beweisen. Solche Fälle liegen vor z. B. beim Studium des Eisens als Nährstoff, auch bei Studien über den Kalk usw. Aber auch bei organischen Nährstoffen finden wir Ähnliches².

Wenn sich der Mensch auf ein N-Minimum einstellen muß, es aber nicht ganz erreicht, würde ein Zusammenbruch des Körpers etwa erst nach 1000 Tagen zu erwarten sein. Je länger eine solche Ernährungsperiode ungenügender Zufuhr dauert, um so eher treten pathologische Zustände auf, wie das bei der Blockade der Fall war. Bei kleinen Tieren würden die Experimente natürlich viel kürzer ausfallen können.

Die einzelnen Eiweißstoffe haben nach den Untersuchungen von mir und THOMAS eine ungleiche Wertigkeit, die sich für manche schon in kürzeren Versuchen zeigen läßt. Sind die Unterschiede in der Wertigkeit nicht sehr groß, so würden Resultate erst nach einem Jahr und mehr zu erwarten sein. Es ist kaum anzunehmen, daß solche Experimente ausgeführt werden, es sei denn in den seltensten Ausnahmefällen.

Stoffe, von denen der Körper offenbar einen reichlichen Vorrat hat, sind die Vitamine. Daher dauert es selbst bei kleinen Tieren (Ratten) meist sehr lange, ehe Krankheitserscheinungen bei vitaminarmer Nahrung auftreten. Vom Menschen sind brauchbare experimentelle Versuchsreihen dieser Art nicht bekannt.

Von eigentlichen Stoffwechselversuchen kann man bei langdauernden Experimenten nicht mehr reden, da von einer Kontrolle des N-Stoffwechsels oder gar des Gasstoffwechsels dabei meist gar keine Rede ist, obschon derartige durchzuführen von großer Bedeutung wäre. Freilich, je kleiner die Tiere gewählt werden, um so schwieriger wird der exakte Stoffwechselverbrauch. Allenfalls finden wir manchmal wohl noch Angaben über das verzehrte Futter in endlosen Versuchen, aber auch nicht einmal eine Kontrolle über das sichere Verzehren des Futters. Man kontrolliert dann nur Gewichtsverlauf und achtet allenfalls auf bestimmte pathologische Veränderungen (Anämie bei Eisenentziehung, Knochenbrüchigkeit bei Kalkentziehung, auch Mangel an Verkalkung bei wachsenden Tieren, Auftreten von skorbutähnlichen Erscheinungen bei Wegfall von Vitamin C usw.). Der Wegfall der Stoffwechseluntersuchung ist allemal bedauerlich und macht die Ergebnisse unsicher.

Fütterungsversuche, bei denen der Verbrauch der vorgesetzten Nahrung nicht einmal festgestellt wird und wie sie in letzter Zeit sich immer mehr, haben gar keine Bedeutung.

Bei Stoffwechseluntersuchungen sollte man nie verabsäumen, beim Menschen Größe, Gewicht festzustellen, auch wenigstens die wesentlichsten Begleitumstände der umgebenden Temperatur, in Fällen, wo thermische Einflüsse in Betracht

¹ RUBNER: Arch. Anat. u. Physiol. 1919, 27.

² RUBNER: Beiträge zur Lehre vom Eiweißstoffwechsel. Arch. Anat. u. Physiol. 1919, 45.

kommen, auch die relative Feuchtigkeit und Bekleidung, weiter die Körpertemperatur.

Bei Tieren ist das Gewicht unerlässlich, ferner Angaben des Ernährungszustandes, Temperatur der Umgebung und Körpertemperatur.

Ungemein wichtig für Versuche aller Art ist die Auswahl geeigneter Individuen. Auch beim Menschen macht man die Erfahrung, daß manche absolut unbrauchbar für Experimente sind, den meisten ist jede Veränderung der Lebensweise etwas Ungeheuerliches, sie schrecken vor einem oder ein paar Hungertagen zurück, leiden unter Autosuggestionen und bieten zahlreiche andere Unbequemlichkeiten. Das beste Versuchstier ist der Hund, aber auch mit Auswahl, es gibt viele Rassen, welche unruhig und zappelig sind, die man sofort ausscheiden muß, oder Tiere, die bei Hunger unruhig werden oder bei Kälte. Fette Tiere sind entsprechend vorzubehandeln und das Fettpolster zu ermäßigen. Im übrigen ist der Hund gelehrig, folgsam. Er hat Grenzen der Verwendung nach der Richtung, daß es schwierig ist, ihm den Genuß von reichlichen Kohlehydraten anzugewöhnen, doch gibt es auch ausgesprochene Zuckerfresser. Was die Ruhe anlangt, sind Kaninchen und Meerschweinchen recht günstig, nur ist man in der Nahrung eingeschränkt und muß auf Belehrung verzichten. Doch kommt es vor, daß Kaninchen auch rohes Fleisch als Futter annehmen, allerdings außerordentlich selten. Mit Mäusen und Ratten ist wegen der beständigen Unruhe dieser Tiere nicht viel anzufangen, wenn es sich um Messungen des respiratorischen Stoffwechsels handelt. Bei meinen Versuchshunden unterschied sich der Stoffwechsel im Schlafen und Wachen nur um 0,5%¹.

Die Voraussetzung aller Stoffwechselversuche, welche exakt sein sollen, ist die verlustlose *Sammlung der Ausscheidungen*. Nur in großen Zügen sei das Wesentliche hier angegeben.

Die Ausscheidungen von Harn und Kot zu bestimmen, unterliegt häufig großen Schwierigkeiten. Beim Menschen fällt es leicht, den Harn fehlerlos zu gewinnen, bei Tieren eignen sich nicht alle zu exakten Versuchen. Am einwandfreiesten gelingt es bei weiblichen Hunden, weil diese nach einem einfachen operativen Eingriff bequem zu katheterisieren sind und eine Ausspülung der Blase ohne Schädigung jahrelang vertragen. Bei kleinen Tieren, die spontan den Harn abgeben und sich nicht dressieren lassen, wird meist die Haltung der Tiere in gläsernen Behältern bevorzugt und durch Auswaschen dieser mit Wasser der Harn gesammelt, wobei mehrere Prozent an Verlust unvermeidlich sind. Man fängt den Harn aber am besten in diesem Fall unter einer Ölschicht auf. Die festen Ausscheidungen sind beim Menschen in einfacher Technik quantitativ zu erhalten, schwieriger ist die Abgrenzung des auf eine Fütterungsperiode gehörigen Kotes und für ganz kurze Perioden immer etwas unsicher. Es erfordert viel Erfahrung, um hier zum Ziele zu gelangen. Das Einnehmen von Tierkohle ist wohl verwendbar, wenn es sich nicht um breiige Kote handelt, doch muß für Verbrennungsbestimmungen der kohlehaltige Teil abgetrennt und darf nicht mit dem übrigen gemischt werden. Mehrtägige Reihen sind kürzeren vorzuziehen. Am besten fand ich noch immer die Abgrenzung durch Einschieben eines Milchtages, da Milch bei den meisten Menschen einen harten weißlichgelben Kot liefert. Beim Hund bietet Knochenfütterung das beste Mittel der Abgrenzung. Der Hund ist leicht zu dressieren, daß er den Kot an passender Stelle absetzt. Da der Kot sich leicht zersetzt und unter Umständen Ammoniak abgibt, benützt man Zugabe von bestimmten Mengen von Oxalsäure als Konservierungsmittel.

¹ RUBNER: Beitr. Physiol. 1887, 262.

Der Harn wird am besten im Eisschrank aufbewahrt, andere Konservierungen (Chloroform, Toluol u. dgl.) sind meist entbehrlich.

Zur Bestimmung der Verbrennungswärme wird der Harn im Vakuum in der Wärme unter Zugabe von etwas Oxalsäure eingedickt. Der trockene Kot bedarf zur Verbrennung keiner weiteren Vorbereitung.

Für Stoffwechselversuche wählt man beim Hund z. B. meist Nahrungsgemische, die Unverdautes in geringen Mengen in den Kot liefern, also hauptsächlich aus Resten der Verdauungssäfte bestehen.

Sobald man pflanzliche Nahrungsmittel wählt, liegen die Verhältnisse kompliziert, weil dann auch Unverdautes erscheint, wie z. B. etwas Stärke, Zellmembrane, meist reich an Pentosanen, unverdautes Protein. Bei Pflanzenfressern hat man es mit dem Auftreten großer Mengen von Resten der Zellmembranen zu tun. Versuche mit Tieren dieser Art erfordern namentlich wegen der Schwierigkeiten der Kotabgrenzung vieltägige Perioden der Fütterung. Darmgase geben bei Pflanzenfressern einen erheblichen Energieverlust; auf sie muß in Respirationsversuchen Rücksicht genommen werden.

Die meisten Versuchstiere schwitzen *nicht*. Ihre Haut bleibt auch bei Wärme trocken. Beim Menschen kann durch den Schweiß erheblich viel an anorganischer und organischer Substanz (Harnstoff, Kreatinin usw.) verlorengehen. Die Gewinnung des Schweißes ist sehr umständlich; er läßt sich noch am besten durch Auskochen der vorher gut gereinigten gesamten Unterkleidung mit destilliertem Wasser und Eindicken des Extraktes gewinnen. Meist wird die Verlustquelle, obschon sie bisweilen 1–2 g N pro Tag und mehr ausmachen kann, ganz vernachlässigt.

Alle übrigen Ausscheidungen sind nur auf dem Wege der Untersuchungen im Respirationsapparat festzustellen, worauf hier nicht näher eingegangen werden kann. In den Ausscheidungen mit der Respiration können gemessen werden die Kohlensäureausscheidung aus Haut und Lungen, die Wasserdampfabgabe, die Sauerstoffaufnahme.

Nach den allgemeinen Bemerkungen über die Sammlung der Ausscheidungen gehen wir zur Betrachtung der einzelnen Ausscheidungsprodukte über.

Zur Untersuchung der Vorgänge des Eiweißverbrauches muß man die Ausscheidungswege des N genau kennen. Es steht fest, daß es beim Menschen nur drei Wege gibt: a) den Harn, b) den Kot, c) den Schweiß. In der Atmung wird weder N ausgeschieden noch aufgenommen. Dagegen ist es bei Pflanzenfressern unter Umständen möglich, daß im Darm durch denitrifizierende Bakterien kleinste Mengen N-Gas entstehen.

Von dem Eiweißmolekül wird ein großer Teil als N-haltiger Anteil abgetrennt und größtenteils im Harn ausgeschieden. Am meisten fällt relativ ab, wenn man möglichst kleine Eiweißmengen gibt (N-Minimum), je mehr aber Eiweiß überwiegt, um so mehr nähert man sich im Harn der Zusammensetzung des Harnstoffes. Der Harn besteht also aus zwei verschiedenen Teilen, dem des N-Minimums und einem Harn, der sich aus überschüssigem Eiweiß bildet. Damit hängt zusammen, 1. daß die organischen Teile des Harns im N-Minimum eine größere Verbrennungswärme haben als reiner Eiweißharn; 2. daß das Verhältnis von N zur Calorienmenge des Harns im Minimum auf 1:12 steigen kann, während es für Eiweißharn rund 1:6 zu sein pflegt.

Zur Sicherung der N-Zahlen haben manche Autoren gelegentlich neben dem N noch die Gesamtschwefelausscheidungen im Harn untersucht, da ja in den Eiweißstoffen bestimmte Beziehungen zwischen N:S bestehen, müssen sich diese auch in den Ausscheidungen zeigen.

Der Kot-N läßt sich leicht feststellen. Er ist bei hungernden Individuen minimal und auch bei Animalien im allgemeinen sehr gering; ein paar Prozente des Harnstickstoffes bei Fleischfütterung, bei der geringeren Verdaulichkeit vieler Vegetabilien nimmt der N-Verlust im Kot rasch zu. Deshalb hat man auch vielfach, um den *Eiweißumsatz* zu berechnen, unberechtigtweise nur den Harn-N herangezogen. Außer dem Unverdauten kommen hier auch große Mengen von Stoffwechselprodukten im Kot in Betracht. Diese sind dem Harn-N beizuzählen. Die Summe beider von der zugeführten N-Menge abgezogen, gibt den Verlust an Unverdaulichem¹.

Harn-N + Kot-N bzw. Stoffwechsel-N des Kotes geben den *Gesamtstickstoff*, der ein Maß für die Zerlegung des Eiweißes in den N-haltigen und N-freien Teil des Eiweißes ist; ob letzterer gleich verbrannt wird, hängt von besonderen Versuchsbedingungen ab.

Ein sehr *wichtiger Ernährungszustand* ist die *Abnützungsquote*: man ist für viele Aufgaben genötigt, den Zustand niedrigsten N-Verbrauchs herbeizuführen. Dieses Ziel kann man leicht erreichen, wenn man sehr N-arme Nahrungsmittel, wie Kartoffeln, unter Zusatz von Fett und evtl. Zucker verabreicht. Der Calorienbedarf muß dabei aber gedeckt werden.

Füttert man nur so viel Eiweiß, daß die Abnützungsquote gedeckt wird, so besteht das „N-Minimum“.

Alles übrige Eiweiß verfällt dem Zwecke der Verbrennung: dynamischer Anteil der Eiweißfütterung oder dem Ansatz.

Vom Eiweiß wird bei einmaliger Fütterung ein größerer Teil für Ansatz und für dynamische Zwecke verbraucht als bei fraktionierten kleinen, über den Tag verteilten Dosen.

Reine Eiweißzersetzung ist nur beim Fleischfresser durchzuführen und auch dann nur unter besonderen Bedingungen. Neben Eiweiß wird also fast immer noch ein anderer Nährstoff verbraucht, Fett oder Kohlehydrate oder beide. Hierzu ist die Feststellung der Ausscheidung in der Respiration unentbehrlich sowie die Bestimmung des gesamten Kohlenstoffumsatzes.

Die Kohlenstoffausscheidung setzt sich zusammen aus dem in der Respiration und Hautatmung ausgeschiedenen Kohlenstoff, dem in dem Harn und Kot enthaltenen Kohlenstoff, dem aus der Haut ausgeatmeten und in dem Schweiß enthaltenen Kohlenstoff. Letzteres spielt auch beim Menschen keine wesentliche Rolle, außer bei hohen Lufttemperaturen. Ist Kohlenstoffgleichgewicht vorhanden oder eine negative Bilanz, so läßt sich diese leicht so auflösen, daß man die drei Grundstoffe der Nahrung in ihrem Verbrauch feststellen kann. Im allgemeinen besteht ein konstantes Verhältnis zwischen N:C in den Eiweißstoffen von 1:3.25², der N-Umsatz $\times 3.25$ gibt den auf Eiweißverbrauch entfallenden Kohlenstoffanteil und die Differenz zwischen Gesamtkohlenstoff und Eiweißkohlenstoff den auf Fett und Kohlehydrate fallenden Anteil. Unter der zutreffenden Annahme, daß bei Gleichgewicht oder ungenügender Kohlehydratzufuhr die Kohlehydrate zuerst verbraucht werden, ergibt die Summe des Kohlenstoffes in den N-freien Stoffen abzüglich des Kohlenstoffes in der Kohlehydratzufuhr den Fettverbrauch ($1C = 1.3 \text{ g Fett}$).

Verbindet man mit dem Respirationsverfahren auch die Bestimmung des verzehrten Sauerstoffs, so kann man den respiratorischen Quotienten bilden.

¹ RUBNER: Feststellung des N-Umsatzes bei vegetabler Kost. Arch. Anat. u. Physiol. 1919, 77.

² Für Fleischeiweiß, für andere Eiweißsorten müssen entsprechend Werte festgesetzt werden.

der an sich nicht viel aussagt. Zieht man aber von der Gesamtsumme der ausgeschiedenen Kohlensäure und des aufgenommenen Sauerstoffs den Anteil der Sauerstoffzehrung ab, der auf Eiweiß trifft, und die auf dieses treffende Kohlensäure, so kann man einen neuen respiratorischen Quotienten bilden, der sich nur auf Mischungen von Fett und Kohlehydrat bezieht und also auflösbar ist. Verwickelter werden die Verhältnisse bei Diabetes und noch komplizierter bei sehr reichlicher Kohlehydratzufuhr mit Fettbildung. Hier ist der Abzug der respiratorischen Werte des Eiweißes nicht mit Sicherheit zu verwenden, da wahrscheinlich das Eiweiß nur gespalten wird und der N-freie Anteil unbekannte Umwandlungen durchmacht. Hier kann nun die direkte calorimetrische Methode behilflich sein, die Stoffwechselgleichungen aufzulösen.

Der Stoffwechsel gibt uns also an, wieviel Eiweiß, Fett oder Kohlehydrate verbrannt sind, und der Vergleich mit der Zufuhr die Entscheidung, ob ein Ansatz an dem Körper oder ein Verlust von Körperbestandteilen eingetreten ist.

Aus diesen Daten kann man weiter auch den Umsatz an Calorien berechnen (indirekte Calorimetrie) (siehe später).

Für manche Aufgaben kann das Studium des zeitlichen Verlaufs des Stoffwechsels im Verlauf eines Tageversuches in Betracht kommen. Zur Erläuterung dienen folgende Beobachtungen¹. Bei Nahrungsmittelentziehung verläuft der Stoffwechsel fast völlig gleichmäßig (am Hund):

	N-Ausscheidung pro 3 Std.	CO ₂ -Ausscheidung
	g	g
9—12 Uhr vormittags	0,960	36,6
12—3 „ nachmittags	0,998	36,4
3—6 „ „	0,960	38,8
6—9 „ „	0,998	35,0
9—12 „ nachts	0,923	36,3
12—3 „ morgens	0,923	34,9
3—6 „ „	0,923	35,3
6—9 „ „	0,891	33,77

Fettfütterung ändert den Verbrauch in den einzelnen Perioden nur wenig:

	N-Ausscheidung pro Std.	CO ₂ -Ausscheidung
	g	g
9—12 Uhr vormittags	0,680	35,9
12—3 „ nachmittags	0,700	37,5
3—6 „ „	0,680	36,6

Erhebliche Änderungen hat man bei Eiweißzufuhr:

	N-Ausscheidung pro 6 Std.	CO ₂ -Ausscheidung
	g	g
9—3 Uhr nachts	5,06	98,9
3—9 „ „	6,11	88,7
9—3 „ vormittags	4,64	77,9
3—9 „ „	2,76	76,8

Die hohen absoluten Zahlen hängen mit der reichlichen Eiweißzufuhr zusammen; die N-Ausscheidung sinkt erst nach 18 Stunden auf den niedrigsten Wert, die CO_2 -Ausscheidung schon nach 12 Stunden. Zum Teil beruht die verzögerte Ausscheidung des N im Harn auf Retention der Spaltungsprodukte.

Nummehr seien noch die Richtlinien für das Studium der Aschebestandteile und des Wassers angefügt.

Der Untersuchung der Bilanzen anorganischer Bestandteile in der Nahrung hängen zur Zeit noch erhebliche Mängel an. Die anorganischen Substanzen sind, wie schon erwähnt, in sehr verschiedenen Bedingungen im Organismus vorhanden. Zunächst haben wir in der Konstitution des Eiweißes das Element Schwefel, das bei der Zerstörung von Eiweiß in der Form von Sulfaten und anderer Schwefelverbindungen austritt. Wir haben weiter phosphorhaltige Eiweißstoffe und die Nucleinsäuren, Phosphatide, die uns in den Ausscheidungen Phosphorsäure liefern, Bindungen des Eisens an Hämoglobin, weiter auch Bindungen der Basen an Eiweiß u. dgl.

Eine analytische Trennung präformierter Salze und Bindungen der anorganischen Körper mit organischen ist nicht möglich.

Somit läßt sich zur Zeit nur die Gesamtsumme des Anorganischen in Einnahme und Ausgabe feststellen.

Will man nun die Vorgänge des Stoffwechsels der Aschebestandteile kennenlernen, so muß die Garantie gegeben sein, daß ein N-Gleichgewicht besteht, d. h. es darf kein Eiweißverlust und kein N-Ansatz vorhanden sein; zerfällt irgendein Organ, so werden auch die Aschebestandteile desselben in den Ausscheidungen entfernt, beim Aufbau von Organen findet das Umgekehrte statt.

Außerdem haben wir aber noch eine Komplikation durch den intermediären Kreislauf der Salze; zweifellos werden Salze, welche bei Zellstörungen frei werden, wieder zum Aufbau verwendbar, wenn Gelegenheit dazu vorhanden ist. Also können auch bei nachweislichem Gleichgewicht des Aschestoffwechsels Abbau und Aufbau von Organteilen, d. h. Verschiebungen von Salzen eintreten, ohne nach außen sich zu verraten.

Die Aschebestandteile haben wir hauptsächlich in Harn und Kot ausgeschieden, das Wasserlösliche im Harn, das Schwerlösliche im Kot, der deshalb immer reich an Kalksalzen ist. Beim Menschen geht in der Regel auch nicht unerheblich an Salzen durch den Schweiß verloren, große Mengen von Chloratrium bei profusem Schwitzen.

Auch ein guter Analytiker vermag kleinste Verluste von Aschebestandteilen aus dem Körper oft nicht genügend scharf zu fassen, weshalb man nur in sehr langen Fütterungsperioden, oft viele Monate dauernd, die Schädlichkeit solcher Verluste nachweisen kann. Eventuell muß zu Ende solcher Versuchsreihen das getötete Tier der Analyse unterworfen werden.

Das Wasser ist ein Bestandteil des Körpers, das in den einzelnen Entwicklungsperioden unseres Organismus eine wechselnde Rolle spielt. Während des intrauterinen Lebens hat der werdende Organismus einen sehr hohen Wassergehalt, der nach der Geburt sich allmählich den Verhältnissen des ausgewachsenen Tieres anpaßt. Die überwiegende Menge des Wassers ist kolloidal gebunden. Der gesetzmäßig, von der ersten Entwicklung an gerechnet, abnehmende prozentige Wassergehalt steht mit der Lebhaftigkeit des Wachstumsprozesses in engem Zusammenhang. Der Gesamtwasserbestand kann in jeder Entwicklungsperiode Schwankungen unterliegen, sowohl im Sinne einer periodischen Mehrung des Wassers (besonders bei Unterernährung und überwiegender Kohlehydratkost); zu geringe Wassereinfuhr verringert aber auch den Gehalt der Gewebe

an Wasser unter bald auftretenden pathologischen Erscheinungen. Beim Menschen macht sich bald ausgesprochene Müdigkeit geltend, und die weiteren Zustände sind uns vergesellschaftet mit den Hitzschlagfällen bekannt.

Bei Tieren sieht man alsbald Zittern auftreten, dann Unsicherheit der Bewegungen. Schon 10–11% Verlust des normalen Wassergehaltes machen die ersten fühlbaren Erscheinungen, und $\frac{1}{5}$ Verlust des Wassers führt zum Tode des Verdurstens. Ein Stoffwechselvorgang, der zu starker Entwässerung führt, ist eine reichliche Zufuhr von Eiweiß, weil zur Lösung des Stoffwechselproduktes wie des Harnstoffs Wasser notwendig ist. Das Aufnehmen von reichlich Kochsalz wirkt ähnlich, wie auch die Zuckerbildung bei Diabetikern.

Es kommt aber gar nicht so selten auch zu Wassereinlagerung im Körper, ohne daß wir immer die Gründe dafür angeben können. Während das Hungern nicht zur Wasserarmut führt, weil die zerfallenen Organe vorher kolloidal gebundenes Wasser freimachen, führt eine langdauernde Unterernährung, wie aus der Blockadezeit bekannt ist, sogar zu Ödemen. Mit dem Wasser bleiben stets Salze im Körper zurück.

Eine Bilanz des Wasserstoffwechsels ist nur bei Beobachtungen im Respirationsapparat aufstellbar. Die Ausscheidung von Wasserdampf aus Haut und Lungen gibt auch einen Anhaltspunkt für den Grad der Inanspruchnahme der physikalischen Wärmeregulation.

Der Ort der kräftigsten Wasserausscheidung ist in der Regel der Harn. Nur unter pathologischen Zuständen bei Diarrhöen (Cholera) geht viel Wasser im Kot verloren, und der Harn tritt völlig zurück. Endlich kann die Wasserverdunstung (Haut- und Lungenatmung beim Menschen, Lungenatmung bei nichtschwitzenden Tieren) die Harnmenge weit übertreffen, wenn es sich um Experimente bei hoher Luftwärme handelt, also unter Bedingungen, bei denen die gesamte produzierte Wärme durch Wasserverdampfung beseitigt werden muß. Das Schwitzen bedingt auch eine Störung der Aschebilanz durch die enorme Kochsalzabgabe im Schweiß, der beim Menschen Mengen von vielen Litern pro Tag erreichen kann.

Von einem Stoffwechselversuch im engeren Sinne des Wortes kann bei den Vitaminen nicht die Rede sein. Die wirkliche Reindarstellung ist nicht gelungen; sie werden vorläufig geschieden als A-, B-, C-, D-, E-Vitamine. Eine Mengenbestimmung der Zufuhr derselben ist unausführbar. Man führt nur gewisse Erkrankungen von Beri-Beri, den Skorbut, die Rachitis auf Vitaminmangel zurück. Die Experimente sind meist an Ratten und sonstigen kleinen Tieren ausgeführt. Die Übertragung der Ergebnisse von einer Tierart auf eine andere ist bedenklich und in einzelnen Fällen als unzulässig erkannt. Erfahrungsgemäß hat man bei freier und gemischter Kost des Menschen keine Gelegenheit Avitaminosen zu sehen. Nur bei Kindern kann durch unzureichendes Erhitzen der Milch eine Schädigung der Vitamine eintreten (Barlowsehe Krankheit), die bei Gaben frischer Milch wieder zurückgeht.

Vorläufig wird wenigstens bei langdauernden Fütterungsversuchen an Ratten der Vitamingehalt aller möglichen Nahrungsmittel festgestellt. Zurückhaltung in der Anwendung auf menschliche Verhältnisse ist geboten, und die popularisierenden Übertreibungen sind zurückzuweisen.

Zu den Methoden der Ernährungsforschung gehört schließlich noch die *Analyse des Körpers überhaupt*, da sie ein Mittel gibt, die Veränderungen, welche durch Fütterungen hervorgerufen werden, genau festzustellen. Solche Untersuchungen werden z. B. ausgeführt zum Studium der Wirkung des Hungerns an verhungerten Tieren, wobei die anatomische Gliederung zeigen kann, daß nicht alle Organe beim Hungern gleichmäßig betroffen werden.

Die Körperanalyse kann, wie eben schon hervorgehoben, auch bei Versuchen über die Entziehung von Aschebestandteilen Wert haben und die Verarmung einzelner Organe und des ganzen Körpers an Salzen erweisen.

Sie lehrt außerdem Veränderungen in Wassergehalt erkennen, die normaler oder abnormaler Natur sein können.

Zum Studium der Glykogenbildung verwendet man die Körperanalyse mit gutem Erfolge, indem an vorher durch Hunger glykogenarm gemachte Tiere, die auf Glykogenbildung zu untersuchenden Substanzen gefüttert werden. Die Hauptlagerstätten des Glykogens sind Leber und Muskeln.

Auch körperfremde Fette können auf die Ablagerungsmöglichkeit an Tierkörpern geprüft und die Verteilung solcher Fette analytisch verfolgt werden.

Elementare Zusammensetzung, Verbrennungswärme und Verbrauch der organischen Nahrungsstoffe.

Von
M. RUBNER

Berlin.

Zusammensetzung der Organismen.

Wenn auch die chemische Synthese in der Lage ist, eine Reihe von Körpern herzustellen, welche Verwendung in der Ernährung finden können, so sind wir in der praktischen Ernährung wesentlich doch auf das angewiesen, was die Natur an pflanzlichem Material und tierischem Material uns liefert, sei es, daß es sich um Dinge handelt, welche ohne unser Walten entstehen, oder um Kulturprodukte der Landwirtschaft oder der Tierzucht. Das reichlichste Material wird meist aus der Pflanzenwelt entnommen, während die Tiernahrung nur ausnahmsweise einen großen oder den größten Bruchteil der Nahrung ausmacht. Eine ausschließlich vegetarische Kost ist nur bei wenigen Völkern erhalten geblieben und allmählich im Absterben. Der weitaus größte Teil der Bevölkerung lebt von Gemischen.

Von den zahllosen Pflanzen ist nur ein geringer Teil zur menschlichen Nahrung ausgewählt worden, und ebenso ist auch die Nahrung animalischer Natur, was die Spezieswahl anlangt, eine eng begrenzte. Das Brauchbare hat der Mensch durch Kultur veredelt. In erster Linie stehen unter den Pflanzen die Körnerfrüchte, Weizen, Roggen, Reis, Mais, die beiden ersteren sind die eigentlichen Brotfrüchte, weiter kommen in Betracht die Leguminosen, dann Knollengewächse, wie Kartoffeln, Wurzelgemüse, Blattgemüse, Obst, bei den Animalien steht das Fleisch der Haustiere, der Rinder, Schweine, Hammel in erster Linie, jagdbares Wild spielt nur eine untergeordnete Rolle, in manchen Ländern bedeuten die Fische ein wichtiges Volksernährungsmittel, außerdem auch die Eier verschiedener Tiere. Als Fleisch rechnet man auch die inneren Teile der Tiere, wie Leber, Milz, Herz, Lunge usw.

Aus dem Rohmaterial, das an sich nicht genossen wird, gewinnt man hochwertige Produkte, aus Zuckerrohr und Zuckerrüben den Rohrzucker, aus Kartoffeln reine Stärke, aus Ölpflanzen pflanzliche Fette. Ein wichtiges Nahrungsmittel ist die Milch mit ihren Nebenprodukten, der Butter, dem Käse.

Mit wenigen Ausnahmen ist das, was uns die Natur und Landwirtschaft und Viehzucht bietet, ein Gemenge von Nahrungsstoffen zusammen mit ge-

schmackgebenden oder den Geruch angenehm reizenden Körpern. Die meisten rein dargestellten Nahrungsstoffe sind geschmack- und geruchlos und als solche für sich allein nicht zu gebrauchen. Nur bei den Zuckern oder unter den Aschebestandteilen bei dem Kochsalz finden wir Eigenschaften, die diese Nahrungsstoffe direkt genußfähig machen.

Die Nahrungsmittel kommen nur ausnahmsweise so, wie sie wachsen oder sonst gewonnen werden, in den Gebrauch. Entscheidend für die Wahl der Kost des Menschen sind vielmehr die Eigenschaften der fertigen Speisen.

Das Verständnis der Ernährungsvorgänge kann nicht von den komplizierten Gemischen ausgehen, sondern nur von der Kenntnis der Nahrungsstoffe, wobei auf die gleichzeitig unentbehrlichen Genußstoffe usw. zunächst nicht weiter Bedacht genommen werden soll.

Da die Ernährung in einem ständigen Austausch zwischen Körper und Nahrung besteht, gebietet sich die Notwendigkeit, den Organismus selbst einer eingehenden Betrachtung zu unterziehen.

Der tierische Organismus enthält im wesentlichen dieselben Stoffgruppen, die man auch in der Nahrung findet: Eiweißstoffe, Fette, Kohlehydrate, Salze. Von allen haben die Kohlehydrate (Glykogen) der Menge nach den geringsten Anteil. Fett wie Kohlehydrate sind Reservestoffe und wechseln in ihrer Menge außerordentlich, je nach den Ernährungsbedingungen. Am eigentlichen Zell- aufbau (Protoplasma und Kern) sind hauptsächlich die Eiweißstoffe und Nucleinstoffe verschiedener Herkunft beteiligt. Außer der lebenden Zellsubstanz haben wir verschiedenes lebloses Stützmaterial (elastisches Gewebe, Bindegewebe) als Zellumhüllung oder als Bindemittel für Zellen und Zellgruppen, als Bänder, Fascien, als Sehnen zur Übertragung einer Muskelbewegung, als Gefäßwände, als Unterlage der Knochen. Außerdem kommen noch die Säfte (Blut, Lymphe in präformierten Kanälen und Saftlücken) in Betracht.

Die Eiweißstoffe der Zellen scheiden sich in Protoplasma und Kernstoffe, sie sind nur für einzelne Gewebe näher bekannt. In den Stützgeweben finden sich Abkömmlinge des Eiweißes, wie leimgebendes Gewebe, Ossein, Knorpelgewebe, Elastin. Die Fette sind zwar zum größten Teil Neutralfette, bei verschiedenen Tieren von wechselnder Mischung aus Triglyceriden gesättigter und ungesättigter Fettsäuren aufgebaut. Daneben kommen vor Lipoide, wie das weitverbreitete Cholesterin, die Phosphatide, wie Lecithin, in den Zellen und besonders in der Nervensubstanz und Phosphatide der verschiedensten Art im Gehirn. So gering die Mengen der Lipoide sind, so bedeuten sie doch lebenswichtige, unentbehrliche Stoffe.

Ordnen wir die Zusammensetzung des Körpers funktionell, so hat man in 100 Teilen beim erwachsenen Menschen nach BISCHOFF

für den Bewegungsapparat	72,5
Haut	8,8
Kreislauforgane	7,4
Verdauungsorgane	5,8
Sinnesorgane	3,2
Respirationsorgane	0,9
Harnapparat	0,9
Rest, Blut und Geschlechtsapparat . .	5,6

Der Bewegungsapparat ist also weitaus die funktionell wichtigste Organ- gruppe.

Die Muskelmasse der unteren Extremitäten ist viel bedeutender als die der oberen. Die Organverteilung ist in den einzelnen Perioden des Lebens verschieden.

Von 100 Teilen des Organismus treffen

	beim Mann	bei der Frau	beim Neugeborenen
auf das Skelett	15,9	15,1	15,7
„ den Muskel	41,8	35,8	23,5
„ das Fettgewebe	18,2	28,2	13,5
„ Drüsen und Rest	24,1	20,9	47,3

Die Frau ist im Durchschnitt fettreicher als der Mann. Beim neugeborenen Kind fehlt noch die Entwicklung der Muskulatur, die erst in den Pubertätsjahren ihre volle Ausbildung erhält. Vom Blut rechnet man beim Erwachsenen je $\frac{1}{4}$ für Leber, Blutgefäßsystem, Muskeln und die übrigen Organteile zusammengekommen. Auffallend ist der Blutgehalt der Leber, die nur 2—3% des Gesamtgewichts des Körpers und ebensoviel Blut einschließt, wie die Muskeln mit ihren 42% des Gewichts des Körpers.

Betrachtet man die Zusammensetzung in chemischer Hinsicht, so ergibt sich für den Menschen folgendes für den Gesamtorganismus:

	beim Erwachsenen	beim Neugeborenen
Wassergehalt	65,9 %	73,4%
Fett	10,5 %	10,5%
Eiweißstoffe und leimgeb. Gewebe . . .	16,8 %	13,2%
Asche	5,6 %	2,7 %

Die Zahlen geben nur einen ungefähren Anhaltspunkt, da ja namentlich der Fettgehalt des Körpers, besonders beim Erwachsenen, großen Schwankungen je nach der Individualität unterliegt und je nach der Ernährungsweise.

Folgende Grenzwerte mögen ein Beispiel dafür sein:

	Von 100 Teilen sind			
	Trocken- substanz	Wasser	Fett	N
Beim verhungerten Kaninchen	28,0	72,0	0,5	3,6
Bei voller Mast des Schweins	58,2	41,8	36,3	2,8

Die großen Differenzen erklären sich, worauf man lange nicht geachtet hatte, wesentlich durch die Einlagerung großer Fettmengen bei der Mast. Auf diese relativen Verschiebungen zwischen den einzelnen Körpersubstanzen durch Fett hat man also stets das Augenmerk zu richten.

Die zahlreichen Variationen solcher zufälligen Schwankungen weiter zu verfolgen hat wenig Zweck. Aber da es vielleicht den Anschein haben kann, daß ein einheitliches und zusammenfassendes Bild des Körperaufbaues überhaupt nicht gewonnen werden kann, so soll noch auf eine vergleichende physiologische Betrachtung der Körperzusammensetzung einiger Spezies eingegangen werden. Nachfolgende Tabelle bringt eine Übersicht über Warm- und Kaltblüter in bezug auf die Nährstoffverteilung im Tierleib bei freier Wahl der Nahrung.

Der wechselnde Bestandteil ist das Fett der Tiere, dessen Schwankungen bei den aufgezählten Organismen noch nicht einmal alle Grenzen umfaßt, da ja keine domestizierten Masttiere mit aufgenommen sind. Erhebliche Verschiedenheiten machen sich in zweiter Linie bei den Aschebestandteilen geltend. Diese sind als dem Organismus charakteristische Vorkommnisse zu betrachten.

	In 100 g Trockensubstanz sind ¹			In 100 g fett- und aschefreier Sub- stanz sind g N.
	N	Fett	Asche	
Weißes Maus.	9,12	27,08	10,74	15,12
Weißes Ratte	10,87	17,00	11,22	15,14
Karische	10,86	10,07	17,35	14,96
Bleie	10,70	18,08	16,02	16,24
Schleie	12,77	3,98	18,11	16,39
Eidechse	10,93	17,01	14,92	15,89
Grüne Eidechse	10,72	13,93	14,66	15,01
Blindschleie	9,76	3,35	33,76	15,51
Ringelnatter	10,40	12,90	19,72	15,47
Ascariden	8,15	9,02	11,35	10,24

Zieht man aber Fett und Asche von den übrigen ab, so hinterbleiben die N-haltigen Stoffe, und diese schwanken in ihrem N-Gehalt sehr wenig. Das Hauptgerüst des Körpers sind Eiweißstoffe, und deren Gemische ähneln sich in den einzelnen Fällen außerordentlich. Die Gleichartigkeit des Aufbaues ist von großer Bedeutung. Über die elementare Zusammensetzung ganzer Tiere oder des Menschen wissen wir nur wenig. Es ist aber begreiflich, daß dieselbe sehr schwankend sein muß, wenn ein Stoff, wie das Fett, so enorme Verschiedenheiten der Einlagerung zeigt.

	100 Teile Trockensubstanz enthalten aschefrei			
	C	H	N	O + S
Beim normalen Mann (nach A. W. VOLKMANN berechnet) gut genährt (aschefrei)	61,3	9,1	8,8	20,8
Beim verhungerten Kaninchen fett- und aschefrei (eigene Versuche)	49,7	6,6	16,0	27,7

Der hohe Fettgehalt des Menschen erhöht den C-Gehalt und H-Gehalt, wie man sieht, in hohem Maße, entsprechend aber sinkt der N-Gehalt.

Die Elemente C, H, N, O machen 95,6% des normalen Körpers aus, 4,4% fallen auf die anderen Elemente (Cl, Fl, S, P, Si, K, Na, Mg, Fe usw.).

Von den Bestandteilen des Körpers haben wir vorläufig den Wassergehalt ausgeschieden bzw. nur kurz berührt. In der Tat ist er ja ungemein schwankend, wenn man größere Versuchsreihen verschiedener Spezies betrachtet. Die Bewertung des Wassergehaltes wird aber eine ganz andere, wenn man zwei Variablen der Zusammensetzung ausschaltet. Geht man von der Analyse frischen, d. h. nicht von getrockneten Substanzen aus und beseitigt, wie es oben in der Tabelle für die Berechnung des N geschehen ist, Fett- und Aschebestandteile, so hinterbleibt die Beziehung zwischen Wasser und Eiweißstoffen, und dieses Verhältnis ist unter bestimmten Umständen konstant, unter anderen Umständen wechselt es gesetzmäßig.

Bei verschiedenen Tieren findet man z. B. für die Muskulatur (fett- und aschefrei berechnet) für 100 g an Trockensubstanz:

beim Rind	21–23 Teile
.. Schwein	21–22 ..
.. Hammel	21 ..
.. Pferd	23–25 ..
.. Hummer	21 ..

¹ Nach INABA: Arch. f. Physiol. 1911, 1.

Wie der Muskel, so verhält sich aber der ganze Organismus. Übereinstimmende Zahlen findet man nur bei ausgewachsenen Tieren. Alle Jugendzustände zeigen einen höheren Wasser- und geringen Trockengehalt.

Der asche- und fettfreie Gesamtorganismus des Menschen enthält in 100 Teilen:

im 6. Monat	9,7%	Trockensubstanz
„ 7. „	14,0%	„
„ 8. „	16,7%	„
Neugeborene	15,7%	„
Kinder im 3. Monat	17,1%	„
Mann (erwachsen)	23,4%	„

Gleiches findet sich bei der Entwicklung der Tiere (fett- und aschefrei). z. B. die neugeborene Maus zeigt 12,6%, die erwachsene 21,7% Trockensubstanz, der Kaninchenembryo 9,92%, das erwachsene Kaninchen 23,7% Trockensubstanz.

Das Verhältnis von Trockensubstanz und Wasser ist bedingt durch den Kolloidzustand der Zellen, der bei erwachsenen Tieren durch mehr Trockensubstanz, bei jüngeren durch einen größeren Wasserreichtum gekennzeichnet ist. In jeder Entwicklungsperiode wird dieser spezifische Wassergehalt gleich- erhalten und Schwankungen jeder Art alsbald wieder abgeglichen.

Mit dem verschiedenen Kolloidzustand hängt das Verhältnis zwischen Betriebs- und Wachstumsstoffwechsel eng zusammen. Die Relation zwischen Wachstum und Betriebsstoffwechsel wird mit fallendem Wassergehalt immer geringer, bis nur noch der Betriebsstoffwechsel erhalten bleibt¹.

Die chemische Zersetzung der organischen Nahrungsstoffe.

Die organischen Teile der Nahrungsmittel sind fast immer Kombinationen verschiedener Nahrungsstoffe (Eiweiß, Fett, Kohlehydrate), zusammen mit wohl- schmeckenden Stoffen, die zum Genuß reizen oder mit Stoffen, die bei der Zu- bereitung Geschmackswerte liefern, verbunden sind. Es wurde schon hervor- gehoben, daß man sich das Organische nicht frei vom Anorganischen denken kann, weil vielfach Bestandteile letzterer Art mit organischen Bestandteilen in direktem Molekülverband stehen können. Doch pflegt allgemein die fiktive Trennung Organisches und Anorganisches festgehalten zu werden.

Über die Zusammensetzung der Nahrungsstoffe läßt sich folgendes sagen: Der elementare Aufbau unterliegt nur bei der Gruppe der Eiweißstoffe pflanz- licher wie tierischer Herkunft ziemlichen Schwankungen.

In 100 Teilen Trockensubstanz sind:

an Kohlenstoff	50—55
„ Wasserstoff	6,8—7,3
„ Stickstoff	15,4—18,3
„ Sauerstoff	22,8—24,1
„ Schwefel	0,4—5,0

Phosphorhaltig ist das Casein mit folgender Zusammensetzung:

In 100 Teilen		In 100 Teilen	
C	53,0	S	0,8
H	7,0	T	0,7
N	15,7	O	22,8

Kernsubstanzen (Nucleoproteide) sind aus den verschiedensten Organen dargestellt worden. Als saurer Bestandteil ist in ihnen eine Nucleinsäure vor-

¹ RUBNER: Sitzgsber. preuß. Akad. Wiss., Physik-math. Kl. 1923, 253.

handen, als basischer ein Eiweißkörper. Sie sind also analog von Salzen zu betrachten. Die Nucleinsäuren selbst sind Verbindungen von Purinkörpern oder Pyrimidinkörpern mit einer Zucker- und Phosphorsäure. Als Beispiel der Zusammensetzung mag angeführt sein ein Nucleinprotein der Thymusdrüse. Es enthält C 48,38%, H 6,92, N 16,80 und P 3,15, S 0,72.

Neben den Eiweißstoffen sind noch N-haltige Körper verschiedener Art vorhanden, die man z. B. beim Fleisch abtrennt und als Extrakt in den Handel bringt. Es sind Gemenge verschiedener Körper, Abbauprodukte, die im Organismus nicht weiter verwendet werden, aber große Bedeutung haben, weil sie den Geruch und Geschmack z. B. des Fleisches bedingen. Im letzteren sind 12% des N als Extrakt, in der Muttermilch 12 bis 16%, in der Kuhmilch 5%. In den Pflanzen ist gleichfalls, manchmal sogar sehr viel N im Nichteiweißstoff vorhanden, im Brot 28%, in der Kartoffel 50%, in manchen Gemüsen noch mehr, in den Schwarzwurzeln bis 70%. Dieser N in Pflanzen besteht in verschiedener Menge aus Amiden u. a. Körpern, die möglicherweise als Bausteine des Eiweißes dienen können.

Die Eiweißstoffe und Nucleoproteine können wie sie sind, oder nach Umgruppierung ihrer Komponenten zum Wachstum und zur Regeneration, zum Ersatz der Abnützungsquote dienen. Solche Umlagerungen im Abbau und Aufbau entwickeln bei der Zerkleinerung durch Hydrolyse etwas Wärme und nehmen beim Aufbau etwas Energie auf, doch sind die dabei in Frage kommenden Mengen außerordentlich gering.

Zum Betriebsstoffwechsel ist keiner der angeführten Körper in seiner Totalität verwendbar, weil die ganze N-Gruppe und auch die Phosphorsäure dabei unverwendbar sind und abgetrennt und ausgeschieden werden.

Auch die Gruppe Fett besteht aus mannigfachen Körpern, wenn auch fast durchweg die Neutralfette überwiegen.

100 Teile Tierfett enthalten	
Kohlenstoff	76,4
Wasserstoff	11,9
Sauerstoff	11,6

Sie sind also sehr kohlestoffreich.

Aufgebaut aus den Triglyceriden der Stearin- und Palmitinsäure und der (ungesättigten) Ölsäure, beträgt der Glycerinanteil 8 bis 9%. Der Schmelzpunkt ist bei dem Triolein niedrig, bei Tripalmitin und Tristearin wesentlich höher, je nach den Mischungen aus diesen drei Glyceriden haben die tierischen Fette einen verschiedenen Schmelzpunkt, der auch durch die Fütterung künstlich beeinflusst werden kann.

Der Schmelzpunkt liegt bei	
Ochsenfett	41—50°
Schweinefett	42—46°
Menschenfett	41°
Gänsefett	25°
Milchfett	37°

Der Erstarrungspunkt des Fettes liegt ziemlich tief, z. B. kann Milchfett bei 8 bis 10° noch flüssig sein.

Das Milchfett unterscheidet sich von anderen Körperfetten dadurch, daß es auch 10% Triglyceride niedriger Fettsäuren enthält, vor allem reichlich Tributyrin. Die Fette werden leicht durch Lipasen, auch durch physikalische Einwirkungen in Glycerin und Fettsäure gespalten, die höheren Fettsäuren veratmen sich dabei nicht, wohl aber die frei werdenden niederen Fettsäuren, die den Geruch und Geschmack ranzigen Fettes bedingen.

Außer den Fetten in engerem Sinne enthält der Ätherextrakt auch noch andere Verbindungen, die vom Nahrungsstandpunkt nebensächlich, für den Organismus aber von hoher Bedeutung sind, vor allem das Cholesterin, die Lecithine.

Das Fett lagert sich in der Entwicklung in den vorbereiteten Fettdepots ein, die bei Männern und Frauen verschieden sind. In der Jugend sind die Depots sozusagen über den ganzen Körper verteilt, im Alter schrumpfen manche dieser Ablagerungsstätten zusammen, am längsten hält sich die Einlagerungsmöglichkeit in den Eingeweiden und in der Bauchdecke.

Die Gruppe der Kohlehydrate umfaßt in den Nahrungsmitteln in erster Linie das Stärkemehl, dann Zuckerarten wie Rohrzucker, ein Disaccharid, als Umwandlungsprodukt des Rohrzuckers den Invertzucker (1 Mol. Dextrose + 1 Mol. Fructose), der durch Invertase aus dem Disaccharid entsteht, und Traubenzucker. Die Stärke wird durch Amylase in Dextrin und Maltose abgebaut, die Maltose durch Maltase in 2 Mol. Dextrose. Ein Trisaccharat, die Raffinose der Zuckerrübe, spaltet sich in 1 Mol. Dextrose, 1 Mol. Fructose und 1 Mol. Galaktose. Der Milhzucker wird durch Lactase in 1 Mol. Dextrose und 1 Mol. Galaktose zerlegt. Die einfachen Zucker (Monosaccharate $C_6H_{12}O_6$) kommen in zwei Formen als Fruchtzucker, Ketosen mit 3 asymmetrischen Kohlenstoffatomen, vor, alle übrigen sind Aldosen mit 4 asymmetrischen Kohlenstoffatomen.

Die Stärke zeigt den kompliziertesten Aufbau, ihr nahestehend sind die Dextrine, ferner das tierische Glykogen und Inulin. Beim Abbau liefert letzteres nicht Dextrose wie das vorher Genannte, sondern Fructose. Für den Organismus hat Inulin keine Bedeutung, da wir keine Inulase besitzen, welche die Überführung in Fructose bewerkstelligen kann. Das Glykogen ist das einzige Kohlehydrat, das im Tierkörper abgelagert wird, es wird nur ausnahmsweise mit tierischen Nahrungsmitteln eingeführt, vielmehr aus anderen Kohlehydraten oder Eiweiß gebildet.

Außer den 6 kohlenstoffatomigen Zuckern und den aus ihnen aufgebauten Verbindungen kommen auch solche vor, welche 5 Kohlenstoffatome enthalten und Pentosen¹ heißen (Arabinose, Xylose, Ribose, Lyxose usw.). Pentosane, welche aus der Vereinigung mehrerer Pentosen aufgebaut sind. In tierischen Geweben finden sich nur Spuren von Pentosen, die in dem Molekularverband mancher Nucleinsäuren eingebaut sind. Ziemlich reichlich sind Pentosane aber in Pflanzen. Hier trifft man sie in einem morphologischen Element sehr reichlich, in den Zellhüllen.

Pentosane sind auch im Preßsaft vieler pflanzlichen Nahrungsmittel enthalten (reichlich bei Äpfeln, gelben Rüben, Wirsing). An Pentosanen enthält die Kleie bis 40% der Trockensubstanz, die häufigsten Schwankungen der Pentosane in vegetabilischen Nahrungsmitteln bewegen sich zwischen 2 bis 10% der Trockensubstanz. Die größte Aufnahme von Pentosanen beträgt beim Menschen rund 58 g täglich. Da man aber mehrere 100 g Stärke aufnehmen kann, so machen die Pentosane doch nur einen nicht sehr großen Anteil der Kohlehydratzufuhr aus. Sie werden im Körper verbraucht. Näheres ist nicht bekannt.

Verwandt mit der Stärke ist die Cellulose, die auch in 6 atom. Zucker abgebaut werden kann. Dazwischen stehen Hemicellulosen. Die Cellulose ist nichts Einheitliches, sondern sehr wahrscheinlich gibt es viele Arten von verschiedenen Molekülgrößen. Cellulose als freier Nahrungsstoff kommt überhaupt in den Nahrungsmitteln nicht vor. Sie ist stets im Verbands mit anderen Stoffen in der Form von Zellmembranen vorhanden. Diese selbst kann bei

¹ RUBNER: Verdaulichkeit der Vegetabilien. Arch. f. Physiol. 1918, 102.

manchen Nahrungsmitteln äußerst bedeutende Mengen darstellen, in Mohrrüben bis zu 26,5% des Trockengewichts, bei Blumenkohl 32,6%. Birnen 24,3% und Weizen und Roggen 8,1%.

Die Zellmembranen sind immer Gemische von Cellulose, Pentosanen, Lignin und gelegentlich noch anderer Stoffe wie Hemicellulosen.

	In 100 Teilen Zellmembran sind:		
	Cellulose	Pentosane	Rest.
Wurzelgewächse	47,72	23,32	28,96
Blattgemüse usw.	43,58	20,71	35,71
Obst	32,47	33,77	33,76
Körnerfrüchte	27,77	38,70	33,53

Manche der Zellmembranen werden zu $\frac{9}{10}$ verdaut (Blattgemüse, Obst), andere zu $\frac{5}{10}$ und weniger (Körnerfrüchte), bei den schwerverdaulichen Zellhüllen spielt die bakterielle Beihilfe eine wesentliche Rolle. Diese erfolgt unter starker Gasentwicklung, so daß bei solchen Membranen von einem Nahrungsmittel nicht die Rede sein kann. Von den Ligninen ist gewiß, daß sie zum größten Teil aufgenommen werden, ihr weiteres Schicksal aber ist unbekannt.

Weniger Bedeutung haben die Pflanzenschleime, z. B. jene der Salep- und Althäawurzel, anscheinend Hemicellulosen (beim Kochen mit Säuren Hexosen und Pentosen liefernd), und die Pektinstoffe (in Möhren und Rüben), gallertartige Substanzen, beim Kochen mit Säuren in Zucker und organische Säuren zerfallend, ähnlich auch die Gummiarten. Gummi arabicum liefert bei der Spaltung durch Mineralsäuren Arabinose und Galaktose und organische Säuren.

Die Angaben über den „Kohlehydratgehalt“ der Pflanzen ist also mit gewissen Unsicherheiten behaftet, die aber nicht so bedenklich ist, weil Stärke und Zuckerarten, Pentosen und Zellmembrane analytisch gut faßbar sind und zusammengekommen die weitere größte Masse der „Kohlehydrate“ überhaupt darstellen. Man begnügt sich aber heutzutage noch meist mit den in den Nahrungsmitteltabellen angegebenen primitiven Angaben.

Eine ganz untergeordnete Bedeutung für die Stoffwechselbilanzen haben die in den Früchten vorkommenden organischen Säuren, ihr Hauptwert besteht darin, daß sie den Menschen als Erfrischungsmittel dienen.

Die Verbrennungswärme der organischen Nahrungsstoffe.

Außer den rein chemischen Eigenschaften der Stoffe, wie wir sie eben besprochen haben, kommt als entscheidend für die Ernährungsmöglichkeit noch in Betracht der Energieinhalt der als Nahrung dienenden Verbindungen. Für die Erhaltung der Zellen muß ihnen außer anderen Bedingungen eine bestimmte Summe von Energie zur Verfügung stehen.

Die letztere kann aus den verschiedensten chemischen Reaktionen geliefert werden, z. B. durch einfache Spaltung von Verbindungen bei Abwesenheit von Sauerstoff, wie dies bei den sog. Anaeroben unter den Bakterien geschieht, oder bei jenen Stoffwechselvorgängen, die man gewöhnliche Gärungen nennt, die Alkoholgärung, Milchsäuregärung, Buttersäuregärung usw. Am genauesten sind wir über Alkoholgärung unterrichtet, die in allen Teilen dem Stoffwechsel der höheren Organismen entspricht¹.

Wenn bei Tieren in einzelnen Fällen auch anaerobe Prozesse vorkommen, so besteht doch der allgemeine thermochemische Vorgang in dem oxydativen

¹ RUBNER: Die Ernährungsphysiologie der Hefezelle. Arch. Anat. u. Physiol. Suppl. 1912.

Abbau, der einer Verbrennung gleichkommt mit Ausnahme der Eiweißstoffe, die in ihrem N-haltigen Anteil eine nicht oxydable Gruppe einschließen, die außerhalb des Körpers sehr wohl der Verbrennung und Auflösung in CO_2 , H_2O und N zugänglich ist. Würde im Organismus eine solche Verbrennung vorkommen, so würde sie den ganzen respiratorischen Prozeß umstürzen, da ja der gasförmige N aus dem Körper austreten müßte. Dafür besitzen wir keine geeigneten Vorbedingungen. Der gesamte Energievorrat der Eiweißstoffe kommt aber bei Ablagerungen von Eiweiß im Körper in Betracht.

Die Methoden der Calorimetrie sind an anderer Stelle beschrieben, in nachfolgendem werden also nur die Ergebnisse der Bestimmung der Verbrennungswärme behandelt. Die nachfolgende Tabelle enthält die letzteren in Kilogrammcalorien für ein Gramm.

Ein Gramm Trockensubstanz liefert¹

	kcal		kcal
a) N-haltige Substanzen			
Hühnereiweiß	5,711	leimgeb. Gewebe	5,355
Eiweißstoffe des Fleisches ² . . .	5,742	Ossein	5,225
Serumalbumin	5,918	Knorpelleim	5,231
Hämoglobin ²	5,914	Pepsinpepton	5,299
Casein	5,785	Asparaginsäure	2,899
Vitellin	5,763	Glykokoll	3,133
Dottereiweiß	5,841	Leucin	6,525
Fibrin	5,582	Alanin	4,355
Legumin	5,793	Extrakt von Fleisch ²	4,537
Kürbiseiweiß	5,673	Ochsengalle ²	7,614
Konglutin	5,479	Cholalsäure ²	8,119
Chitin	4,655	Harnstoff ²	2,528
Haare ²	5,564	Harnsäure	2,744
Haut	5,355	Hippursäure	5,659
b) Fette und Kohlehydrate¹			
Tierfett des Körpers ²	9,461	Dextrin	4,119
Butterfett ²	9,223	Maltose	3,949
vegetab. Fett	9,520	Rohrzucker	3,972
Cholesterin ²	9,883	Milchzucker	3,951
Glycerin	4,544	Glucose	3,752
Äthylalkohol	7,068	Lävulose	3,755
Cellulose	4,185	Arabinose	3,722
Stärke	4,205	Xylose	3,746

Die Brennwerte der Eiweißstoffe (inkl. des Brennwertes der N-haltigen Gruppe) zeigen im allgemeinen nicht allzu weite Grenzen der Schwankungen von 5,479–5,918 kcal. Der niedrigste Wert entspricht dem Konglutin, einem pflanzlichen Eiweißstoffe, der höchste dem Hämoglobin. Am nächsten stehen sich die tierischen Eiweißstoffe. Der Minimalwert trifft hier auf Fibrin mit 5,582. Der höchste, wie schon erwähnt, fällt dem Blutfarbstoff zu. Die Derivate des Eiweißes, als welche wir die Stützgewebe, das Bindegewebe, die Hautbedeckung ansehen können (die Haare ausgenommen), haben etwas niedrigere Brennwerte. Der Abbau zu Peptonen liefert schon merklich weniger an Calorien wie die Muttersubstanzen. Der tryptische Zerfall des Eiweißes zerschlägt letzteres in die Aminosäuren von sehr verschiedener Zusammensetzung, die sich auch in der Verbrennungswärme ausdrückt. Glykokoll liefert nur 3,133 Cal., das

¹ Meist nach STOHMANN. ² Eigene Versuche.

Leucin andererseits mehr wie die Eiweißstoffe 6,525. Neben den Fleischeiweißstoffen mit 5,742 haben die Extraktivstoffe nur 4,537 Cal.

Ich habe noch intermediäre Produkte wie die Galle und Cholalsäure beigefügt, welche die Eiweißstoffe am Brennwert weit übersteigen.

Zur Erläuterung des Brennwertes jener N-haltigen Stoffe, welche vom Eiweiß im Betriebsstoffwechsel abfallen, dient Harnstoff und Harnsäure mit niederem Brennwert. Die Hippursäure kann als einfacher Abfall des Eiweißes bei Pflanzenfressern nicht bewertet werden, weil die Paarung mit Benzoesäure auf Kosten anderer Nahrungsbestandteile zuwege kommt.

Um hier schon die Größe des Verlustes von Eiweißstoffen durch die Abscheidung der N-Gruppe (und größere Anteile der Stoffwechselprodukte im Darm) kurz zu skizzieren, mag erwähnt sein, daß beim Menschen wie beim Hund von Fleisch im Mittel 23,8% der Gesamtenergie verloren wird, also nur 76,2% nutzbar sind.

Die aufgeführten Eiweißstoffe sind gewissermaßen auch die Vertreter des Zellinhalts, soweit es aus Protoplasma besteht. Über den Energieinhalt der Kernsubstanzen sind wir wenig orientiert. Sie bestehen meist aus einer Verbindung von Nucleinsäure mit einem Eiweißstoff. Von dieser Verbindung machen nach STEUDEL anscheinend die ersteren 73%, die letzteren etwa 27% aus. Doch mögen hier in Einzelfällen Abweichungen und Unterschiede vorkommen. Soweit man bis heute Nucleinsäure zu Bestimmungen der Verbrennungswärme benutzt hat, dürfte sich deren Calorienwert pro Gramm um 3,7 bewegen, der geringe Wert erklärt sich aus dem Umstande, daß die Nucleinsäuren reichlich Phosphorsäure enthalten, die als oxydierte Verbindung keinen Brennwert besitzt. Das wesentliche des Wärmewertes ist der Bestand an Kohlehydrat, die Purinkörper und Pyrimidinkörper gehen mit ihrem N-haltigen Anteil in den Harn über. Der eiweißartige Anteil dürfte sich calorimetrisch genau so verhalten wie die freien Eiweißstoffe.

Sehr einfach liegen die Verhältnisse bei den Fetten, d. h. den Triglyceriden der Öl-Palmitin- und Stearinsäure.

Bei den Fetten ist der hohe Brennwert nicht durch das Glycerin, sondern durch die Fettsäuren bedingt. Dort wo Triglyceride niederer Fettsäuren vorkommen, wie in der Butter, die etwa 10% von solchen enthält, sinkt die Verbrennungswärme.

Der Äthylalkohol steht im Brennwert zwar niedriger als das Fett, aber viel höher als der Zucker, aus dem er hervorgeht. Das Cholesterin, ein hochatomiger Alkohol, übertrifft aber die Fette wesentlich an Brennwert.

Die Kohlehydrate haben die niedrigste Verbrennungswärme, unter ihnen wieder stehen die Hexosen am tiefsten, die Disaccharide zeigen eine deutliche Mehrung des Brennwertes, die höchsten Zahlen liefern die Polysaccharide. Die Pentosen unterscheiden sich nicht von den Hexosen.

Unsere Nahrung besteht aus den Gemengen von Nahrungsstoffen und einigen anderen Körpern, wie Genußmitteln. Zu einem allgemeinen Überblick über die Brennwerte gebräuchlicher Waren mag folgende Tabelle dienen.

Bei den animalischen Nahrungsmitteln überwiegt im allgemeinen der Brennwert des Eiweißes. Es kommt aber andeutungsweise der ungleiche Fettgehalt mit zum Ausdruck. Das Sinken der Werte bei geräuchertem Fleisch beruht auf einem sehr hohen Kochsalzgehalt. Die Vegetabilien lassen das Überwiegen der Stärke erkennen, wie die Brotsorten und Kartoffeln aufweisen. Bei den Gemüsen wird ihr Brennwert durch die zum Teil enormen Mengen von Aschebestandteilen herabgedrückt. Sehr arm an Calorien ist das Obst trotz des geringen Aschegehalts. Pilze, die man so häufig dem Fleisch gleichstellen will, erreichen nur den Wert der Brotsorten.

Nahrungsmittel.

	1 g Trockensubstanz liefert an Calorien			1 g Trockensubstanz liefert an Calorien	
	% Asche	kcal		% Asche	kcal
fettfreies Rindfleisch . . .	5,6	5,390	ferner Weizenmehl . . .	0,5	4,370
fettes Kalbfleisch ¹ . . .	—	5,870	Weißbrot ¹ . . .	—	4,302
Hecht . . .	—	5,473	grobes Roggenmehl . . .	2,1	4,133
Karpfen . . .	—	5,816	Graubrot . . .	—	4,220
Hering geräuchert . . .	—	4,545	Kleiebrot . . .	—	4,243
Schinken, mager . . .	—	4,439	Kartoffeln . . .	4,6	4,016
Muttermilch . . .	1,7	5,581	Mohrrüben . . .	7,4	3,763
Kuhmilch . . .	5,6	5,617	Kohlrüben . . .	3,8	3,960
Magerkäse . . .	—	4,739	Salat . . .	15,2	4,001
Speck . . .	—	9,019	Blattspinat . . .	22,3	3,660
Butter . . .	—	9,216	Äpfel . . .	1,3	3,764
			Pilze . . .	7,9	4,420

Über den Calorienwert ganzer Tiere sind wir ziemlich ausreichend unterrichtet.

Pro 1 g asche- und fettfrei berechneter Verbrennungswert des gesamten Körpers².

	kcal		kcal
weiße Maus ³ . . .	5,320	Eidechse . . .	5,037
„ Ratte . . .	5,391	grüne Eidechse . . .	5,461
Karause . . .	5,347	Blindschleiche . . .	5,016
Blei . . .	5,317	Ringelnatter . . .	5,695
Schleie . . .	5,291	Askariden . . .	5,464

Mittel 1 g = 5,334 kcal auf 1 N trifft 35,5 kcal. Durchschnittlicher N-Gehalt 15,00.

Da die Schwankungen durch ungleichen Caloriengehalt wenig Interesse haben und nur der Aufbau von Eiweißstoffen von Bedeutung ist, sind Fett- und Aschegehalt durch Rechnung eliminiert. Neben den Eiweißstoffen könnte nur noch etwas Glykogen vorhanden gewesen sein, das aber quantitativ im allgemeinen keine so wesentliche Rolle spielt.

Der Organismus der verschiedensten Tiere unterscheidet sich also im Brennwert nur ganz unbedeutend. Das Gesamtmittel aller untersuchter Tiere ist 5,334: Abweichungen kommen vor bei durch Hunger herabgekommenen Tieren, weil hier die Zellen Eiweiß abgeben haben und das Bindegewebe und die Stützsubstanzen relativ überwiegen. Die Zahl weicht nicht viel von dem Calorienwert des asche- und fettfreien Muskels mit 5,656 kcal ab. Der Aufbau der Organismen ist offenbar in weitgehendem Maße ein recht gleichartiger.

¹ Nach STOHMANN: Die übrigen Werte nach eigener, direkter calorimetrischer Bestimmung.

² INABA: Arch. Anat. u. Physiol. 1911, 1ff.

³ Eigene Versuche.

Stoffwechsel bei einseitiger und bei normaler Ernährung.

Von

A. BORNSTEIN und K. HOLM

Hamburg.

Mit 2 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

VOIT: Physiologie des Stoffwechsels. In Hermanns Handb. d. Physiol. 1886. — RUBNER: Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung 1902. — Lusk: The science of nutrition. London und Philadelphia 1919. — CATHCART: The physiology of protein metabolism. London 1921. — GRAFE: Die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsmittel. In Oppenheimers Handb. d. Biochemie 6 (1925). — CASPARY u. STILLING: Eiweißstoffwechsel. Ebenda 8 (1925).

I. Der Stoffwechsel bei Eiweißdiät.

1. Durchführbarkeit reiner Eiweißernährung.

Ein besonderes Nahrungsmittel, welches als reines Eiweiß zu bezeichnen wäre, gibt es nicht. So stellt eine Ernährung mit reinen Eiweißkörpern immer eine künstliche, von irgendwelcher naturgemäßen Ernährung abweichende Form der Energiezuführung dar. Bei Fleischfressern ist es in einer Anzahl von Fällen gelungen, fast reines Eiweiß in Form von möglichst fettarmem Fleisch zu verfüttern und hierbei nicht nur den Körperbestand zu erhalten, sondern sogar einen Stickstoffansatz zu erzielen. Am bekanntesten ist der Versuchshund PFLÜGERS¹, der unter diesen Ernährungsbedingungen sogar eine nicht unerhebliche tägliche Muskelarbeit zu leisten imstande war. Allerdings handelte es sich bei diesem Fleisch auch nicht nur um Eiweißstoffe, sondern es wurden in ihm täglich etwa 11 g ätherlösliche Substanzen und eine gewisse Menge Glykogen verfüttert. Ältere Versuche mit ausschließlicher Verfütterung von fettarmem Fleisch sind erfolgreich durchgeführt von BISCHOFF, VOIT und PETTENKOFER^{2, 3}. — Selbst nach Entfernung der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe des Fleisches konnte man in längeren Versuchsperioden beim Hunde das Gleichgewicht aufrechterhalten⁴.

Fast reine Eiweißernährung wurde bei jungen Ratten von OSBORNE und MENDEL⁵ erfolgreich durchgeführt, indem diese Autoren eine zu 95 % aus Eiweiß

¹ PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. 50, 98 (1891).

² BISCHOFF, TH. u. C. VOIT: Die Gesetze der Ernährung des Fleischfressers. Leipzig und Heidelberg 1860.

³ VOIT, C.: Z. Biol. 3, 1 (1867). — VOIT u. PETTENKOFER: Ebenda 7, 432 (1871).

⁴ RUBNER: Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Leipzig u. Wien 1902.

⁵ OSBORNE u. MENDEL: Proc. Acad. natur. Sci. Philad. 7, 450 (1921).

bestehende Kost verfütterten, wovon 90% Casein und 5% Zein oder 90% ausgekochtes Fleisch und 5% Gliadin waren. Die Entwicklung und der Gewichtsansatz waren im Verhältnis zu normal ernährten Vergleichstieren ausgezeichnet.

Ähnlich angelegte Versuche von DRUMMOND und Mitarbeitern¹, in denen 80% der Trockensubstanz der Nahrung als Protein gegeben wurden, zeigten ein gegenteiliges Ergebnis insofern, als die Tiere schlechter wuchsen als die Kontrolltiere und keine Jungen zur Welt brachten. Bei Umstellung auf normale Nahrung wuchsen sie weiter. Selbst bei nur 45–90% Protein wuchsen die Tiere nicht völlig aus. Außer Nierenhypertrophie fanden sich aber keine Besonderheiten bei der Sektion. CASPARI und STILLING² erklärten diesen Gegensatz zum Teil nach eigenen Versuchen — dadurch, daß die Autoren einen reinen Eiweißkörper verfütterten, während OSBORNE und MENDEL durch Zugabe eines zweiten Eiweißkörpers den Gesamtwert der Nahrung erheblich verbesserten. Außerdem spielt bei diesen Verhältnissen der plötzliche Übergang zu einer einseitigen Ernährung unter Umständen eine erhebliche nachteilige Rolle, so daß man günstige Erfolge meist nur bei einer Anzahl der Versuchstiere nach erfolgreicher Gewöhnung feststellen kann. Schließlich sind in diesem Zusammenhange auch die wichtigen Aufgaben der Vitamine nicht zu vergessen, an deren Verfütterung Leben und Gedeihen der Versuchstiere hängen. Der Bedeutung der Vitamine tragen DRUMMOND und Mitarbeiter² insofern auch Rechnung, als sie zu dem Schluß kommen, daß diese bei der Eiweißdiät trotz Verfütterung von Orangensaft, Hefeextrakt und Lebertran deshalb nicht zur Wirkung gekommen sind, weil sie möglicherweise direkt oder indirekt mit dem Kohlehydratstoffwechsel verknüpft sind.

Beim Menschen konnte bisher eine reine Eiweißernährung nicht durchgeführt werden. Versuche in dieser Richtung sind von RANKE³ und von RUBNER⁴ gemacht worden, doch wurde meist nicht Fleisch allein gegeben, und diese stark eiweißhaltige Nahrung konnte auch nur kurze Zeit genommen werden. Der Mensch ist nicht darauf eingestellt, so große Fleischmengen zu verdauen, und im übrigen wurden durch die Überschwemmung des Körpers mit Eiweiß die verschiedensten Schädigungen hervorgerufen, unter denen Nierenschädigungen am ehesten durch Eiweiß- und Blutkörperchenausscheidung im Urin deutlich waren⁵. Eine besondere Schädigung der Leber, in der unter überreichlicher Eiweißzufuhr das Glykogen durch Fett verdrängt wurde, beobachtete JUNKERSDORF⁶. Er deutete diese Erscheinung als eine Folge der zu großen Eiweißmengen.

Eine reine oder bei Menschen auch nur vorwiegende Eiweißkost kann niemals als eine naturgemäße Nahrung bezeichnet werden, und aus der klinischen Literatur sind neben den oben zitierten besonders krassen Beispielen die zahlreichen Schädigungen durch überreichliche Eiweißzufuhr nur zu bekannt.

2. Die Grenzen der Eiweißzufuhr.

Da das Eiweiß im wesentlichen im Körper der Träger der lebendigen Substanz ist und diese Substanz fortdauernd gewissen notwendigen Umsetzungen unterliegt, ist für die Eiweißzufuhr ein Minimum gegeben, welches nicht unterschritten werden kann, ohne daß der Körper in seinem Bestande angegriffen wird. Hierüber sind zahlreiche ausgedehnte Versuche angestellt worden. Die geringste Menge Eiweiß, mit der sich der Körper noch ins Gleichgewicht setzen kann, unter sonstigen optimalen Bedingungen, stellt das minimale N-Gleichgewicht dar. Dieses Eiweißminimum ist lediglich der Ausdruck der niedrigsten Eiweißzufuhr, bei der Stickstoffgleichgewicht erhalten werden kann. Ein näheres

¹ DRUMMOND, J. C., E. P. CROWDEN u. E. L. G. HILL: J. of Physiol. **56**, 413 (1922); **59**, 472 (1925).

² OPPENHEIMER: Handb. d. Biochemie, S. 773. Jena 1923.

³ RANKE: Arch. Anat. u. Physiol. **1862**, 311.

⁴ RUBNER, M.: Z. Biol. **42**, 261 (1901).

⁵ GEON: Pflügers Arch. **140**, 509 (1911). — SQUIER, TH. L. u. L. H. NEWBOLD: Arch. int. Med. **28**, 1 (1921).

⁶ JUNKERSDORF: Pflügers Arch. **192**, 305 (1921).

Eingehen auf diese nicht zu unterschreitende untere Grenze der Eiweißzufuhr erübrigt sich hier, weil dieses Thema in einem besonderen Kapitel dieses Bandes behandelt wird (s. S. 671).

Die obere Grenze der Eiweißzufuhr ist in kurzfristigen Versuchen gegeben durch die Leistungsfähigkeit der Verdauungsorgane, während in längeren Ernährungsperioden die oben beschriebenen Schädigungen des Organismus bestimmend sind, und zwar auch dann, wenn es sich nicht um ganz reine Eiweißernährung handelt.

3. Das Stickstoffgleichgewicht.

Die Größe des Eiweißstoffwechsels wurde früher fast ausschließlich in Bilanzversuchen bestimmt nach der Stickstoffaufnahme und -ausscheidung, und auch heute noch kann man sagen, daß, ganz grob betrachtet, die Stickstoffausscheidung der Ausdruck des Eiweißstoffwechsels ist. Diese Ausscheidung des Stickstoffes im Harn, im Kot und im Schweiß geht annähernd parallel mit der aufgenommenen Menge des Nahrungsstickstoffes. Ist die Summe des in den genannten Ausscheidungen abgegebenen Stickstoffes während einer bestimmten Zeitperiode gleich dem in der Nahrung aufgenommenen Stickstoff, so sagen wir, der Körper befindet sich während dieser Zeit im *Stickstoffgleichgewicht*. Ein solches Gleichgewicht ist nicht ein dauerndes und bei jedem Wechsel der Nahrung sofort vorhandenes, vielmehr paßt sich bei Steigerung oder Verminderung der Eiweißzufuhr die Stickstoffaussfuhr erst in einigen Tagen den veränderten Verhältnissen an. Legt man z. B. in langen Beobachtungszeiten zu einer ausreichenden Nahrung eine überschüssige Eiweißmenge, so wird eine gewisse Zeit Stickstoff im Körper zurückgehalten werden, d. h. es wird an einer Reihe von aufeinanderfolgenden Tagen mehr Stickstoff in der Nahrung zugeführt als in den Ausscheidungen den Körper verläßt. Wir sprechen in diesem Fall von einer positiven *Stickstoffbilanz*. In ähnlicher Weise bezeichnen wir eine N-Bilanz als negativ, wenn mehr N ausgeschieden als aufgenommen wird, was z. B. im Hunger, bei einseitiger Fett- oder Kohlehydraternährung und unter verschiedenen anderen Bedingungen der Fall ist.

Wenn auch in den ersten Tagen nach Übergang zu einer eiweißreichen Kost N im Körper zurückgehalten wird, so bleibt die Bilanz trotzdem nicht dauernd positiv, sondern es wird von Tag zu Tag mehr Eiweiß verbrannt und mehr N im Urin ausgeschieden, so daß sehr bald wieder ein Stickstoffgleichgewicht besteht. Im Vergleich zu der Fähigkeit, Fett anzusetzen, ist die Fähigkeit des Körpers zum Stickstoffansatz bemerkenswert gering, so daß bei einer eiweißreichen Kost sehr bald der Energiebedarf in erster Linie durch das angebotene Eiweiß befriedigt wird. Die Beobachtung von der vorzugsweisen Verbrennung der Eiweiße hat ihren Niederschlag in dem häufig gebrauchten Satz gefunden, daß die Eiweiße die anderen Nahrungsstoffe aus dem Stoffwechsel verdrängen.

Immer wieder sucht der Körper mit der zugeführten Eiweißmenge im Rahmen der oben gezogenen Grenzen in ein Stickstoffgleichgewicht zu kommen, und dieses Stickstoffgleichgewicht ist in demselben Maße wie das gesamte energetische Gleichgewicht bei der Nahrungszufuhr die Hauptgrundlage für die Theorien des Eiweißstoffwechsels geworden. Diese vorausgeschickten allgemeinen Bemerkungen treffen nach den neueren Untersuchungsergebnissen nicht immer im vollen Umfange und in ihrer früheren Bedeutung zu, wie in den weiteren Abschnitten auseinandergesetzt werden soll.

Da eine fortdauernde Retention von Stickstoff nicht beobachtet wird und andererseits eine fortdauernde Abgabe ohne Schädigung des Körpers nicht

möglich ist, ist als ein Hauptgrundsatz festzuhalten, daß das ausgewachsene Individuum unter normalen Verhältnissen durchschnittlich auf seinem Gleichgewichtszustande verbleibt.

Langdauernde Versuche, die den Beweis hierfür erbringen, sind durchgeführt worden von BIDDER u. SCHMIDT¹ an der Katze, von CARL VOIT² am Hunde, von HENRIQUES und HANSEN³, DES GREZ und BIERRY⁴ und HALBEN⁵ an kleineren Säugetieren und von C. VOIT⁶, MEISSNER⁷, KNIERIEM⁸ und VÖLTZ⁹ an Vögeln.

4. Einstellung des Stickstoffgleichgewichts bei wechselnder Nahrung.

Die Einstellung auf das Stickstoffgleichgewicht bei jedem Wechsel der Nahrung findet nicht unmittelbar statt, sondern erst nach Ablauf einer gewissen Zeitspanne. Es ist hierbei ganz gleich, ob man von einer größeren Eiweißmenge auf eine geringere zurückgeht oder ob man umgekehrt von einer geringeren Menge oder gar Eiweißkarenz auf größere Mengen ansteigt: immer hinkt die Eiweißausscheidung der Aufnahme um einige Tage nach, bis das Gleichgewicht wieder hergestellt ist. Eine allgemein gültige typische Kurve kann man für diese Verhältnisse nicht angeben, wenn sich auch ein gewisses Mittel als Regel aus der Fülle der Beobachtungen herauschälen läßt. Die Schwankungen um die mittlere Form des Kurvenablaufs sind einmal bedingt von dem Ernährungszustande, in dem sich der Organismus zur Zeit des Versuchs befindet, dann von den Einflüssen der nervösen, innersekretorischen und verdauenden Apparate¹⁰, ferner von individuellen Eigentümlichkeiten der Gewebe, die nicht so einfach durch Worte ausgedrückt werden können, und die man ungefähr dadurch umschreiben kann, daß man auf die wechselnde Fähigkeit der Gewebe, Eiweiß abzugeben und Eiweiß zu stapeln, hinweist, ohne hiermit einen bestimmten Faktor in dem biologischen Geschehen als Ursache angeben zu können. Schließlich spielt bei diesen unterschiedlichen Verhältnissen auch der Umstand eine Rolle, wieweit in jedem einzelnen Falle das Eiweiß ganz allgemein als energieliefernde Substanz im Körper herangezogen wird, und inwieweit es seinen speziellen Aufgaben als Baustoff für den Träger der lebendigen Substanz nachkommen muß. — Einen Teil der unbekannten Faktoren in der Aufnahmefähigkeit und umgekehrt in der sparsamen Ausnutzung des Eiweißes kann man augenscheinlich dadurch auf die Spur kommen, daß man die vorhergehende Kostform bei derartigen Versuchen besonders berücksichtigt. Auch Rasseeigentümlichkeiten scheinen unter Umständen von Bedeutung sein zu können¹¹. Selbstverständlich spielen auch die N-freien Substanzen, die gleichzeitig mit zugeführt werden, eine wichtige Rolle¹².

Auf parallelegehende, schon weiter geförderte Untersuchungen bei der Assimilation der Kohlehydrate unter dem Einfluß vorhergehender Diätformen sei zum Verständnis der hier herrschenden Verhältnisse verwiesen (A. BORNSTEIN und HOLM¹³, STAUB¹⁴).

¹ BIDDER u. SCHMIDT: Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Leipzig 1852.

² VOIT, C.: Z. Biol. **2**, 6, 189 (1866).

³ HENRIQUES u. HANSEN: Hoppe-Seylers Z. **48**, 383 (1906).

⁴ DES GREZ u. BIERRY: C. r. Acad. Sci. **170**, 1209 (1920).

⁵ HALBEN: Pflügers Arch. **95**, 999 (1925).

⁶ VOIT, C.: Sitzgsber. bayer. Akad. Wiss., Math.-physik. Kl. **1863**.

⁷ MEISSNER: Z. rat. Med. **31**, 185/195 (1868).

⁸ KNIERIEM: Z. Biol. **13** (1877). ⁹ VÖLTZ: Landw. Jber. **38**, 553 (1909).

¹⁰ FRIGAN, HARTMANN u. VOIT: Z. Biol. **85**, 557 (1927).

¹¹ CAMPBELL: Biochemic. J. **13**, 239 (1919).

¹² FAIRY u. GIGON: Biochem. Z. **13**, 367 (1908). — MENDEL u. LEWIS: J. of biol. Chem.

16, 19, 55 (1914).

¹³ BORNSTEIN, A. u. HOLM: Biochem. Z. **130**, 209 (1922).

¹⁴ STAUB: Z. klin. Med. **93**, 123 (1922).

Folgendes Beispiel von GRUBER¹ zeigt, wie die Stickstoffausscheidung noch mehrere Tage nach einer zweitägigen Zufuhr von je 1000 g Fleisch bei einer hungernden Hündin der Stickstoffzufuhr nachhinkt. Die Größe der Stickstoffausscheidung steigt am zweiten Fütterungstage anfangs steil an, erreicht zwischen der 6. und 12. Stunde ein Maximum und fällt im 2. Teil des Tages gleichmäßig steil ab, bis sie von etwa der 17. Stunde an ziemlich wagerecht geht. Sie fällt in den zwei folgenden Tagen langsam und erreicht erst am 3. Hungertage das Hungerminimum. GRUBER erklärt diesen Verlauf durch eine „Superposition“ der Stundenkurven, indem er annimmt, daß von dem täglich aufgenommenen Eiweiß in 24, 48 usw. Stunden stets der gleiche Bruchteil des aufgenommenen Eiweißes unter sonst gleichen Bedingungen zersetzt wird. An Beispielen berechnet GRUBER, daß am ersten Tage nach einer stärkeren Eiweißfütterung 80% des aufgenommenen Eiweißes zerlegt werden und in den nächsten 3 Tagen fallend 13%, 5% und 2%. Gibt man nun eine Eiweißzulage, so wird vom zugelegten Eiweiß am 1. Tage nur 80% zerlegt und es werden 20% noch unzerlegt im Körper zurückgehalten, d. h. die N-Bilanz wird positiv. Am nächsten Tage werden vom vorhergehenden Tage noch 13% zersetzt, von der Zufuhr des gleichen Tages aber 80%, in Summa also 93%, d. h. die Bilanz ist schon schwächer positiv. So kommt das täuschende Bild zustande, daß bei Vermehrung der Eiweißzufuhr ein Ansatz und bei Verminderung ein Verlust in der Kurve erscheint, welche aber durch diese Erklärung als nicht tatsächlich bestehend dargelegt werden. Dieses Beispiel auf 5 Fütterungs- und 4 Hungertage ausgedehnt, ergibt folgendes schematisches Bild:

Aus dem Futter des	Am Fütterungstage					Am Hungertage			
	1	2	3	4	5	1	2	3	4
1. Fütterungstages	80	13	5	2	—	—	—	—	—
2. „	—	80	13	5	2	—	—	—	—
3. „	—	—	80	13	5	2	—	—	—
4. „	—	—	—	80	13	5	2	—	—
5. „	—	—	—	—	80	13	5	2	—
im ganzen ausgeschieden	80	93	98	100	100	20	7	2	—

Diesem von GRUBER aufgestellten Schema sind die meisten Autoren später beigetreten. Nennenswert sind hier Versuche von FALTA², der zu einer Sonderdiät Zulagen von reinen Eiweißkörpern gab und feststellte, wie viele Tage nach Absetzen dieser Zulage verstrichen, bis die vorherige Eiweißausscheidung ohne die Zulage wieder erreicht war. Meistens waren hierfür 3–4 Tage nötig, jedoch war die Zeit abhängig von der Zersetzlichkeit der Eiweißkörper und überhaupt von ihrem Charakter, so daß FALTA, wenigstens für den Menschen, folgerte, daß die Art des Nahrungseiweißes für die Dauer und Form der verlängerten, erhöhten Eiweißausscheidung mitbestimmend ist. Bestätigungen dieser Versuche sind zu erwähnen von HÄMÄLÄIN und HAME³ und von REICHENAU⁴. Mehr als ein Schema können diese Betrachtungen aber nicht geben, da die bereits oben erwähnten mitbestimmenden Ursachen in jedem einzelnen Falle eine Rolle spielen und hierbei besonders die stickstofffreien Bestandteile der Nahrung für die Variationen ausschlaggebend sind.

¹ GRUBER, M.: Z. Biol. **42**, 407 (1901).

² FALTA: Dtsch. Arch. klin. Med. **86**, 517 (1906).

³ HÄMÄLÄIN u. HAME: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **19**, 182 (1907).

⁴ REICHENAU: Biochem. Z. **21**, 76 (1909).

5. Fehlerquellen.

Die meisten grundlegenden Beobachtungen über N-Gleichgewicht sind am Menschen ausgeführt. Bei den Untersuchungen an Menschen ist zu berücksichtigen, daß eine einseitige Eiweißernährung unphysiologische Verhältnisse schafft und deshalb zum Studium der Eiweißumsetzungen nur mit Kritik angewendet werden kann. Manche Abweichungen kommen in diese Versuche auch noch dadurch hinein, daß der Mensch gewohnt ist, die Eiweißkörper meist in gekochtem Zustande aufzunehmen. Da manche Versuche dafür sprechen, daß durch das Kochen die Resorbierbarkeit ebenso wie die Wertigkeit der Eiweißkörper verändert werden (OSBORNE und MENDEL, BATAMANN, BERCZELLER¹), ist die Nichtberücksichtigung der durch das Kochen bedingten Veränderung in den aufgenommenen Eiweißkörpern nicht ohne weiteres statthaft. A. H. HOGAN² konnte an Ratten allerdings eine Veränderung des Nährwertes von Casein durch 6stündiges Erhitzen bei einem Überdruck von 30 Pfund nicht feststellen, doch ist dieses an Ratten mit einem bestimmten isolierten Eiweißkörper gewonnene negative Ergebnis nicht unbedingt ein allgemein gültiger Gegenbeweis gegen die Versuche, in denen rohe und gekochte Organe als Nahrungsmittel verglichen wurden. Weitere Fehlerquellen liegen in der wechselnden Flüssigkeitsaufnahme und den beim Menschen bedeutsamen Wirkungen des Nervensystems, die nicht nur die Ruhe und damit die Grundumsätze der Versuchspersonen beeinflussen, sondern auch direkt auf die verdauenden Organe einwirken. Das Nervensystem hat aber nicht nur einen störenden Einfluß auf die Durchführung von Stoffwechselversuchen, sondern es kommt ihm auch unter physiologischen Verhältnissen ein Einfluß auf die Regulation der Umsätze zu, wie schon in älteren Untersuchungen festgestellt worden ist (ATWATER und BENEDICT, BORNSTEIN, FALTA). In neuerer Zeit sind diese Beobachtungen von FREUND und GRAFE und von ISENSCHMIDT bestätigt und ausgebaut³.

Auf die Einwirkungen der innersekretorischen Drüsen, die in einem besonderen Kapitel behandelt werden, soll hier nicht näher eingegangen werden. Sie seien nur mit besonderer Rücksicht auf den Menschen deshalb erwähnt, weil, wie CASPARI und STILLING mit Recht betonen, dieser stärker den Einflüssen des Nervensystems und damit auch der innersekretorischen Drüsen unterworfen ist als die Tiere, und sonst unverständliche Abweichungen durch Beachtung dieser Verhältnisse ihre Erklärung finden können.

Eine methodische Fehlerquelle kann in der Nichtberücksichtigung des Stickstoffes des Schweißes liegen. Die zahlenmäßigen Angaben der verschiedenen Autoren gehen hierbei auseinander und man kann als feststehend aus diesen Untersuchungen nur folgern, daß die auf diesem Wege ausgeschiedene Stickstoffmenge nicht vernachlässigt werden darf. CRAMER⁴ fand, daß bei Ruhe und kühler Temperatur die Stickstoffmengen des Schweißes in 24 Stunden nur 13 mg betrug, bei einem Marsch an einem heißen Tage stieg sie auf 711 mg in 8 Stunden und bei angestrenzter Arbeit sogar in derselben Zeit auf 1880 mg. Diese Menge entspricht 12% des im Harn und Kot ausgeschiedenen Stickstoffs. Die Werte weiterer Untersucher⁵, die bei Marschleistungen zu ebener Erde und bergauf unter verschiedener Belastung festgestellt wurden, bewegen sich zwischen 286 und

¹ OSBORNE u. MENDEL: J. of biol. Chem. **29**, 289 (1917). — BATAMANN: J. of biol. Chem. **29**, 363 (1917). — BERCZELLER: Biochem. Z. **129**, 239 (1922).

² HOGAN, A. H.: J. of biol. Chem. **30**, 115 (1917).

³ FREUND u. GRAFE: Arch. f. exper. Path. **93**, 285 (1922).

⁴ CRAMER: Arch. f. Hyg. **10**, 231 (1890).

⁵ Siehe z. B. CASPARI: Physiologische Studien über Vegetarismus. Bonn 1905. ZUNTZ, LOEWY, MÜLLER, CASPARI: Hohenklima und Bergwanderungen. Berlin 1906.

1500 mg Stickstoff und stellen 2,2–15,2% der gleichzeitigen Gesamtstickstoffausscheidung dar.

Unter den Tieren ist die Berücksichtigung des Schweißstickstoffes bei den mit Schweißdrüsen ausgerüsteten Arten wichtig¹, aber auch bei solchen Tierarten, die nur Talgdrüsen und keine Schweißdrüsen haben, sollen bei Überschwemmung des Körpers mit Eiweißstoffen nicht unerhebliche Stickstoffmengen durch die Haut ausgeschieden werden (SCHEUNERT, KLEIN und STEUBER²), was allerdings von anderen Autoren³ bestritten wird.

Der im Kot ausgeschiedene Stickstoff setzt sich aus zwei verschiedenen Teilen zusammen. Hierbei handelt es sich einmal und weitaus vorwiegend um nicht resorbierten, mit der Nahrung zugeführten Stickstoff. Weit geringer ist die Menge des aus den Beständen des Körpers mit dem Kot ausgeschiedenen Stickstoffs. Bei genauester Berechnung dürfen diese geringen Quantitäten des aus dem eigentlichen Stoffwechsel stammenden Stickstoffs nicht unberücksichtigt bleiben, wie RUBNER⁴ schon früh gezeigt hat. Die im Kot ausgeschiedene Stickstoffmenge kann unter bestimmten Bedingungen sogar die aufgenommene Stickstoffmenge überschreiten. Bei Gemüse- und Obstkost berechnet RUBNER 50% als Stoffwechselstickstoff, während CASPARI⁵ bei einer reinen Weintrauben- und Apfeldiät 29% für diesen Wert feststellte.

Je größer aber der Anteil an Fleisch in der aufgenommenen Nahrung ist, desto mehr tritt der Stoffwechselstickstoff des Kotes, wie RUBNER diesen aus den Körperbeständen stammenden Stickstoffanteil genannt hat, zurück, und man kann sogar bei der üblichen Berechnung der Ausnutzbarkeit der Nahrungsmittel den Stoffwechselstickstoff des Kotes außer acht lassen. Bei der Kost des Menschen lief der Kotstickstoff fast direkt proportional der Menge des aufgenommenen vegetabilischen Stickstoffes⁶. Wie diese Bestimmungen im einzelnen durchzuführen sind, ist in dem ersten Kapitel dieses Bandes besprochen.

6. Bilanzversuche mit verschiedenen Eiweißmengen.

In den oben gegebenen Grenzen der minimal erforderlichen und der als Maximum zu gebenden Eiweißmenge kann sich der Organismus mit sehr wechselnden Mengen von Eiweiß ins Gleichgewicht setzen. Bei niedrigen Eiweißmengen, die kalorisch den Bedarf des Körpers nicht decken, werden mehr oder weniger große Mengen von Fett und Kohlehydrat verbrannt. Mit Zunahme der verfütterten Eiweißmenge tritt der Anteil des Eiweißes im Gesamtealorienumsatz immer mehr in den Vordergrund, bis schließlich das Eiweiß allein die kalorischen Anforderungen des Körpers deckt. Bei einem 30 kg schweren Hunde fand C. Voit⁷:

Fleisch verzehrt	Fleisch zersetzt	Fleisch im Körper	Fett im Körper
g	g	g	g
0	165	165	-95
500	599	- 99	-47
1000	1079	- 79	-19
1500	1500	0	+ 4
2500	2512	- 12	+57

Der Hund dieses Versuches konnte sich also mit 500 bis 2500 g Fleisch ziemlich ins N-Gleichgewicht setzen, wobei es allerdings jedesmal einige Tage dauerte, bis er nach Veränderung des Kostmaßes das Gleichgewicht erreichte.

¹ WOLFF, SIEGLIN, KREUZHAGEN u. MEHLIS: Landw. Jb. **16**, 3 (1887).

² SCHEUNERT, KLEIN u. STEUBER: Biochem. Z. **133**, 137 (1922).

³ HONCAMP u. SCHNELLER: Biochem. Z. **138**, 461 (1923).

⁴ RUBNER: Z. Biol. **15**, 198 (1879) — Arch. Anat. u. Physiol. **1918**, 53.

⁵ CASPARI: Pflügers Arch. **109**, 473 (1905).

⁶ ARON u. HACSON: Biochem. Z. **32**, 189 (1911).

⁷ VOIT, C.: In Hermanns Handbuch **6**, 116 (1881).

Ähnliche auf Fleisch berechnete Umsatzmengen sind von RUBNER¹ für den Menschen zusammengestellt worden nach Versuchen von RANKE und RUBNER. In diesen Versuchen wurde zwar, da eine ganz reine Fleischzufuhr beim Menschen nicht durchführbar ist, neben dem Eiweiß auch Fett verbraucht, die Versuche sind aber in dieser Zusammenstellung für die breite Einstellungsmöglichkeit auch des Menschen mit verschiedenen Eiweißmengen und für die Bedeutung des Nahrungszustandes für diese Einstellung sehr illustrativ; sie zeigen ferner, daß ein fatter Organismus sich mit kleineren Eiweißmengen ins Gleichgewicht setzt als ein mageres.

Bei 1435 g Fleischzufuhr zersetzt ein fettarmer Mann	1424 (RUBNER).
„ 1172 „ „ „ „ „	1139
„ 1832 „ „ „ „ „ fettreicher	1300 (RANKE).
„ 2000 „ „ „ „ „	1080
„ 1281 „ „ „ „ „	869

Eine weitere Tabelle, die die langsame, aber doch zur Einstellung kommende Anpassung des Tieres an die veränderte Eiweißmenge, die allerdings im Rahmen des Erforderlichen liegen muß, dar-

gestellt, rührt von VOIT² her: In diesem Versuch hatte der Hund vorher eine Zeitlang 17 g N in 500 g Fleisch täglich bekommen und hierbei noch am letzten Tage 1,6 g N von seinem Körper zugesetzt. Mit Steigerung der Fleischzufuhr auf 51 g N täglich stieg die Eiweißzer-

setzung sofort an, erreichte aber erst am 7. Tage der vermehrten Zufuhr in regelmäßigem Anstieg das N-Gleichgewicht. Durch die in den ersten Tagen hinter der Zufuhr zurückbleibende Eiweißzersetzung sind in 7 Tagen im ganzen 26,4 g N zum Ansatz gekommen.

Der umgekehrte Weg der Einstellung ist in einem Versuche am gleichen Hunde gegeben, bei dem nach längerer Zufuhr von 51 g N (= 1500 g Fleisch) auf 34 g (= 1000 g Fleisch) zurückgegangen wurde und auch erst im Verlaufe mehrerer Tage ein, wenn auch nicht völliges, so doch annäherndes N-Gleichgewicht erreicht wurde.

Tag	N-Aufnahme pro Tag g	N-Abgabe pro Tag g	N-Bilanz pro Tag g
1	17,0	18,6	-1,6
2	51,0	41,6	+9,4
3	51,0	44,5	+6,5
4	51,0	47,3	+3,7
5	51,0	47,9	+3,1
6	51,0	49,0	+2,0
7	51,0	49,3	+1,7
8	51,0	51,0	0

Summe: +26,4

Tag	N-Aufnahme pro Tag g	N-Abgabe pro Tag g	N-Bilanz pro Tag g
1	51,0	51,0	0
2	34,0	39,2	-5,2
3	34,0	36,9	-2,9
4	34,0	37,0	-3,0
5	34,0	36,7	-2,7
6	34,0	34,9	+9,1

Summe: -14,7

7. Bilanzversuche mit verschiedenen Arten von Eiweißkörpern.

Bisher ist immer nur vom Eiweiß allgemein gesprochen worden und in den angeführten Versuchen hat es sich vorwiegend um Eiweißkörper in Form von Fleisch gehandelt. Mit der Verfütterung von Fleisch wird auch sicher eine Form des Eiweißes getroffen, welche den Bedürfnissen des Körpers am nächsten kommt. Ob man nun so weit gehen will, daß man zur strengsten Beurteilung sogar die Verfütterung von arteigenem Fleisch verlangt, ist eine Frage.

¹ RUBNER: In Leydens Handb. d. Ernährungstherapie I, 40 (1897).

² VOIT: S. 110. Zitiert auf S. 28.

die nach den bisher vorliegenden Ergebnissen der Literatur nicht eindeutig in diesem Sinne zu beantworten ist. Versuche von HÖESSLIN und LESSER¹ haben ergeben, daß Pferdefleisch beim Hunde ebenso gut wie Hundefleisch verwertet wird. Das gleiche Ergebnis hatten Fütterungsversuche von FRANK und SCHITTENHELM² am Hunde, bei dem der Eiweißumsatz nach Zufuhr von je 3 g N in Form von Hunde-, Fisch-, Kaninchen-, Frosch-, Schweine- oder Taubenfleisch beobachtet wurde und hierbei im wesentlichen dieselbe N-Abgabe nach jeder der Fleischsorten sich zeigte, mit einer maximalen Abweichung von nur ± 0.152 g vom Mittelwert. Von WOLFF³ gegenteilig beurteilte Versuche, in denen er den N-Umsatz beim Hunde nach Fütterung von Hundefleisch mit der Fütterung von Rinderherzen verglich, sind nicht beweiskräftig, da er in diesen Versuchen verschiedene N-Mengen in dem Futter verabfolgt hatte. Dagegen gibt MICHAUD⁴ nach Versuchen an Hunden an, daß eine Mischung der arteigenen Eiweißstoffe des ganzen Körpers („Hundebrühe“) als Nahrung der Mischung der Eiweißstoffe anderer Tiere überlegen sei, und das gleiche bestätigt ABDERHALDEN⁵, der art-eigene Abbaugemische aus dem ganzen Tiere benutzte.

Nun ist ohne Zweifel zuzugeben, daß sich das Fleisch verschiedener Tiere bezüglich seiner Baustoffe recht ähnlich zusammensetzt. Wie verhält es sich nun aber mit Eiweißstoffen sehr verschiedener Herkunft? Weitgehende Übereinstimmung zeigen folgende Versuche von ZISTERER⁶ am Hunde:

Art der Fütterung	N-Ausscheidung bei Hunger g	N-Zufuhr g	N-Abgabe g	N-Bilanz g
Casein	1,98	2,02	2,33	-0,31
Muskeleiweiß	2,12	2,02	2,32	-0,30
Aleuronat	1,95	2,02	2,11	-0,09
veget. Eiweiß	1,80	2,11	2,28	-0,17
Muskeleiweiß	1,81	2,11	1,90	+0,21
Casein	1,71	2,11	2,05	+0,06

Hiernach ist die durchschnittliche Bilanz bei gleichmäßiger Zufuhr für das Casein -0.13 , für das Muskeleiweiß -0.05 , für das Aleuronat -0.13 .

Wenn also auch die Unterschiede der Verwertbarkeit *dieser* Eiweißkörper nicht sehr groß sind, so sind die Zahlen für Muskeleiweiß doch etwas günstiger.

In lang ausgedehnten Versuchen von OSBORNE und MENDEL, die bereits eingangs bei der Durchführbarkeit reiner Eiweißernährung Erwähnung gefunden haben, ist die Verwertbarkeit noch weiterer Eiweißkörper an jungen Ratten und Mäusen erprobt worden, wobei das Gleichbleiben des Körpergewichts ausgewachsener Tiere oder die normale Gewichtszunahme wachsender Mäuse als Indikatoren der erfolgreichen Eiweißverwertung benutzt wurden. Es handelte sich hier zwar nicht um reine Eiweißernährung, sondern es wurde vielmehr das Eiweiß neben einer Standarddiät gegeben, welche aus Stärke, Agar, Fett und eiweißfreier Milch bestand. Die untersuchten Eiweißarten waren Casein, Lactalbumin, Edestin, Glucin, Glutenin, Kürbissamenglobin, Baumwollglobin, Maisglobin und Hanfsamenglobin. Alle diese Eiweißkörper konnten das Körpergewicht aufrechterhalten resp. normales Wachstum hervorrufen. Als weniger wertig erwiesen sich Gliadin, Hordein und aus Erbsenpflanzen gewonnene Eiweiß-

¹ HÖESSLIN u. LESSER: Hoppe-Seylers Z. **73**, 345 (1911).

² FRANK u. SCHITTENHELM: Ther. Mh. **26**, 112 (1912).

³ WOLFF: Biochem. Z. **63**, 58 (1914).

⁴ MICHAUD: Hoppe-Seylers Z. **59**, 405 (1909).

⁵ ABDERHALDEN, MESSNER u. WINDRATH: Hoppe-Seylers Z. **59**, 35 (1909).

⁶ ZISTERER: Z. Biol. **53**, 157 (1910); — siehe auch MICHAUD: Zitiert unter 4.

körper, die zwar erwachsene Tiere erhalten, aber wachsende Tiere nicht vorwärtsbringen konnten. Auch Casein und Edestin waren bezüglich des Wachstums unterwertig, da von ihnen 50–90% mehr nötig war, um ein gleichgroßes Wachstum wie durch vollwertige Eiweißkörper zu erzielen. Zein und Leim hingegen vermochten nicht einmal das Körpergewicht erwachsener Tiere zu erhalten.

Die Ursache dieser Unterschiede liegt ohne Zweifel darin, daß durch diese Eiweißkörper wegen ihrer qualitativen Zusammensetzung der Bedarf an einzelnen, gerade in diesen Eiweißkörpern nicht enthaltenen Bausteinen nicht voll gedeckt werden kann, und daß sie in dieser Richtung insuffizient sind, wenn sie auch rein kalorisch genügen mögen. Die Voraussetzung für diese wohl kaum mehr bestrittene Anschauung ist die Annahme, daß der Körper gewisse Eiweißbaustoffe nicht synthetisch herzustellen vermag. Unter den hier fehlenden Baustoffen sind aufzuzählen: Der geringe Lysingehalt des Gliadins, der geringe Cystingehalt des Caseins, das Fehlen des Tryptophans im Zein und das Fehlen von Tryptophan, Cystin und Tyrosin im Leim. Die hier genannten Eiweißbaustoffe müssen in den verfütterten Eiweißmischungen vorhanden sein, ebenso wie Arginin oder Histidin – welche letztere sich allerdings gegenseitig vertreten können –, wenn die Eiweißfütterung nicht qualitativ unzureichend sein soll und auf diesem Umwege auch quantitativ bezüglich der N-Bilanz nicht zu einem dauernd negativen Ergebnis führen soll.

Setzt man aber die erforderlichen Bausteine in der nötigen Menge zu einem der unterwertigen Eiweißkörper oder eiweißähnlichen Körper (Leim und leimgebende Substanzen, Cein, Casein usw.) hinzu, so erweisen sich diese Gemische qualitativ vollwertig und ergeben infolgedessen auch quantitativ dieselben positiven Ergebnisse, wie vollwertige Eiweißgemische, d. h. es läßt sich durch diese Körper nicht nur N-Gleichgewicht erzielen, sondern es kann auch Eiweißansatz und Wachstum durch Verfütterung solcher Gemische erreicht werden.

8. Die zeitlichen Verhältnisse der Eiweißverbrennung.

Wenn hier auf diese Verhältnisse nicht weiter eingegangen werden soll, weil sie in dem besonderen Kapitel des Eiweißminimums (s. S. 84ff.) besprochen werden, so muß doch eine besondere Seite des Problems noch Erwähnung finden: Es ist dies die nur nach Verfütterung einzelner Eiweißbaustoffe festzustellende Zeit der Eiweißverbrennungen bzw. -umsetzungen.

Die Zeiten der Umsetzungen der verschiedenen Eiweißkörper sind von den verschiedensten Forschern untersucht worden. Lusk¹ hat sich mit dieser Frage besonders im Hinblick auf seine später zu besprechenden Arbeiten über die spezifisch-dynamische Wirkung eingehender befaßt, und hat verschiedene Methoden der Beurteilung der Zeit der Eiweißverbrennung oder -umsetzung eingehender besprochen². Führt er einem Hunde 2–3 g Glykokoll zu, so erreicht die Wärmeproduktion 2–3 Stunden nach der Zufuhr ein Maximum, während die Stickstoffausscheidung noch verzögert ist und die Maximumausscheidung erst einige Stunden später erreicht wird. Die Verbrennung des Glykokolls tritt nun aber nach Lusks Ansicht nicht zu der Zeit ein, wenn der N des Glykokolls im Urin erscheint, sondern in der zeitlich früher liegenden Periode, in der die Wärmeproduktion ihren höchsten Grad erreicht hat, nämlich 2–3 Stunden nach der Zufuhr. Für diese Auffassung sind Versuche von ČSONKA³ anzuführen: dieser stellte einen Phlorhizinhund auf gleichmäßige Zuckerausscheidung ein

¹ Lusk: J. of biol. Chem. **69**, 2, 339 (1926).

² Lusk: J. of biol. Chem. **20**, 539 (1915).

³ ČSONKA: J. of biol. Chem. **20**, 555 (1915).

und gab dann Glykokoll. Der aus dem Glykokoll gebildete Extrazucker erschien während der 2. bis 3. Stunde nach der Zufuhr im Urin, der dazu gehörige N aber wesentlich später. Die Beobachtung dieses Extrazuckers ist nach der Auffassung von Lusk¹ die beste Methode zur Bestimmung der Verbrennungszeit. Dieselbe Methode hat Lusk auf Alanin angewendet² und auch für diese Aminosäure eine außerordentlich rasche Spaltung feststellen können. Die Schnelligkeit der Ausscheidung ist nämlich dieselbe wie bei Glykose, wenn man statt Glykose äquivalente Mengen von Glykokoll und Alanin verfüttert. Bis zum Beginn der Zuckerausscheidung handelt es sich nur um eine Zeit von wenigen Minuten, während die vermehrte N-Ausscheidung erst sehr viel später nachfolgt. Es sind daher die Bestimmungen der Verbrennungszeiten von Eiweißkörpern, die beim Phlorrhizintier keinen Extrazucker abgeben können, und bei denen man zur Bestimmung der Zeit der Verbrennung auf den Anstieg der N-Ausscheidung im Harn angewiesen ist oder auf die unter Umständen etwas bessere Methode der zeitlichen Bestimmung des Anstiegs der vermehrten Wärmeproduktion, mit großer Zurückhaltung zu bewerten. Man muß annehmen, daß die vermehrte N-Abgabe im Urin nach der Zufuhr von gemischter Kost bzw. reiner Fleischkost den tatsächlichen Umsetzungen im Körper um mehrere Stunden nachhinkt und manche Schlußfolgerungen in der Literatur dementsprechend einer Korrektur bedürfen. Einzelne Eiweißkörper können sich allerdings durch eine verzögerte Spaltung gegenüber anderen auszeichnen, und man muß, um zum mindesten Vergleichswerte zu erhalten, wo keine absoluten Werte bestimmt werden können, die Zeiten der größten N-Ausfuhr solcher keinen Zucker abspaltenden Eiweißkörper mit den entsprechenden Zeiten der oben besprochenen Aminosäuren, Glykokoll und Alanin vergleichen.

Der Anstieg des Sauerstoffverbrauchs nach Fleischezufuhr betrug nach MAGNUS-LEVY³:

Nahrung	Grundumsatz ccm O ₂	Steigerung des Sauerstoffverbrauches in % des Grundumsatzes nach Stunden							
		1	2	3	4	5	6	7	8
310 g Rindfleisch	230,8	12	13	15	20 $\frac{1}{2}$	20 $\frac{1}{2}$	14		20 $\frac{1}{2}$

Man würde versucht sein zu sagen, daß die stärkste Eiweißspaltung in der 4. bis 5. Stunde liegt. Wie wenig sicher diese Überlegung aber ist, geht ohne weiteres daraus hervor, daß man heute sich noch nicht völlig darüber einig ist, wie sich diese Umsatzsteigerung nach Eiweißzufuhr ursächlich zusammensetzt, und man kann also nicht sagen, ob die stärkste Umsatzsteigerung zeitlich auch tatsächlich mit der stärksten Eiweißspaltung bzw. Eiweißverbrennung zusammenfällt. Näheres darüber S. 41.

Neben der Beobachtung des Auftretens des Extrazuckers im Urin, der Feststellung des Anstiegs der Wärmeproduktion und der vermehrten N-Ausscheidung im Urin kommt als 4. Methode der zeitlichen Bestimmung der Verbrennung der Eiweißkörper die Beobachtung des respiratorischen Quotienten in Betracht. Hier sind deutliche Ergebnisse nur zu erzielen, wenn der respiratorische Quotient vorher entweder sehr niedrig im Bereiche der Fettverbrennung oder sehr hoch im Bereiche der Kohlehydratverbrennung gelegen ist. Die Abweichung des respiratorischen Quotienten zum Werte der vorzugsweisen Eiweißverbrennung hin, bringt deswegen keine befriedigende Entscheidung, weil der respiratorische

¹ Lusk: J. of biol. Chem. **20**, 539 (1915).

² Lusk: J. of biol. Chem. S. 555.

³ MAGNUS-LEVY: Pflügers Arch. **55**.

Quotient des Eiweißes mit einem durchschnittlichen Wert von 0.801 ziemlich in der Mitte zwischen den physiologisch vorkommenden respiratorischen Quotienten liegt, und deshalb deutliche Schwankungen bei den zu diesen Versuchen notwendigerweise nüchternen Menschen oder Tieren nicht zu erzielen sind. Versuche von MAGNUS LEVY¹ zeigten bei dem nüchternen Versuchshunde einen respiratorischen Quotienten von 0.74 und 0.8 und nach Aufnahme von Fleisch bis zu 300 g einen Wert von 0.72–0.82. Diese durchschnittlichen Schwankungen nach oben und unten vom Nüchternwert sind zur Beurteilung des Beginnes der Verbrennung des Eiweißes nicht genügend sicher zu verwerten.

9. Vorratseiweiß.

In den vorhergehenden Abschnitten ist vermieden worden, im einzelnen zu präzisieren, welches das Schicksal des aufgenommenen Eiweißes im Körper ist. Wenn vorher gesagt worden ist, daß das Eiweiß vorwiegend der Träger der lebendigen Substanz des Körpers ist, so dient der Erhaltung dieser lebendigen Substanz durchaus nicht alles aufgenommene Eiweiß, sondern nur ein verhältnismäßig geringer Prozentsatz, dessen Größe durch das minimale Eiweißgleichgewicht gegeben ist. Dieses Eiweiß der lebendigen Substanz hat von den verschiedenen Autoren eine verschiedene Benennung erfahren: Organeiweiß oder organisiertes Eiweiß ist es ebenso genannt worden (VOIT), wie auch später lebendes Eiweiß, und dieser Ausdruck trifft seine Aufgabe, indem man ihm die Teilnahme an den Lebensäußerungen der Zellen im Verbande des organischen Aufbaues dieser Zellen zuweist. Die Menge des anderen, nicht mit so hochwertigen biologischen Aufgaben betrauten Eiweißes, muß, wenn es nicht sofort verbrannt wird, in anderen Formen retiniert werden, bis es zur Spaltung und Abgabe aus dem Körper gelangt. Es kann auch bei plötzlich geänderten Lebensbedingungen zur Aufnahme in den Organverband der Zellen herangezogen werden. Geht man von einem Stoffwechselgleichgewicht bei einer normalen, mehr oder weniger eiweißreichen Kost zum Hunger über, so wird eine gewisse Eiweißmenge in den wenigen Tagen zersetzt, ehe die N-Ausscheidung ein gleichmäßiges Niveau annimmt. Dieses Eiweiß bezeichnet Voit² und mit ihm RUBNER als Vorratseiweiß: Voit³ nannte es später auch „zirkulierendes Eiweiß“, v. NOORDEN⁴ „Reserveeiweiß“.

Die Nomenklatur hängt von den Vorstellungen ab, die man sich vom Wesen dieses Eiweißes macht. Man kann es sich in den Säften, die die Zellen umspülen, zirkulierend denken. Man kann es sich auch in Zellen als Granula deponiert vorstellen, etwa nach Form des Glykogens. Dieser Anschauung gemäß hat LÜTHJE⁵ den Namen „Zelleinschluß-Eiweiß“ gebraucht, allerdings für eine andere Eiweißfraktion. Diese Vorstellung hat eine experimentelle Basis besonders dadurch erhalten, daß W. BERG⁶ nach reichlicher Eiweißernährung mikroskopisch die Eiweißschollen in den Leberzellen nachweisen konnte. Ältere Autoren glaubten auch an eine Ablagerung als „Fleisch“, d. h. als Muskel. Das ist sicher falsch, denn ein wesentlicher Ansatz von Muskelsubstanz läßt sich nur durch Muskelarbeit erreichen. Zweifellos muß aber bei reichlicher Eiweißnahrung eine Aktivitätshypertrophie der eiweißverdauenden Drüsen eintreten, und es kann also auch eine Vermehrung von lebendem Organeiweiß zustande kommen. Be-

¹ MAGNUS-LEVY: Pflügers Arch. **58** (1893).

² VOIT: Z. Biol. **1**, 1 (1867).

³ VOIT: Z. Biol. **5**, 329 (1869).

⁴ v. NOORDEN: Dtsch. Klin. am Eingang des 20. Jahrh. **3**, 203 (1903).

⁵ LÜTHJE: Z. klin. Med. **44**, 22 (1902).

⁶ BERG, W.: Anat. Anz. **42**, 251 (1912). — Pflügers Arch. **194**, 102 (1922).

kannt ist z. B., daß nach Exstirpation einer Niere, wenn also die andere die doppelte Arbeit zu leisten hat, diese übrigbleibende Niere um 50% an Gewicht zunimmt. Wenn umgekehrt von reichlicher Eiweißernährung zum Hungerzustand übergegangen wird, werden die Drüsenzellen (einschließlich der Nieren) einer gewissen physiologischen Inaktivitätsatrophie anheimfallen, ähnlich wie wir eine solche akute Atrophie etwa bei der Rückbildung des Uterus nach der Geburt kennen. In diesem Sinne würde die Tatsache sprechen, daß nach einem reichlichen Ansatz von Eiweiß die Oxydationen in die Höhe gehen, falls man überhaupt berechtigt ist, die Größe der Oxydationen als Maß der Menge lebenden Eiweißes anzusehen. — Wir wollen für diese Eiweißfraktion im folgenden den Namen „Vorratseiweiß“ beibehalten, der nichts darüber aussagen soll, welchen Zwecken das Eiweiß dient und in welcher Form es im Körper angesetzt ist. Wir müssen uns dabei klar sein, daß in ihm ein Vorrat sowohl von funktionierendem Zellprotoplasma als auch von rein energetischen Zwecken dienendem Material enthalten ist, ohne daß es bisher möglich ist, beide Komponenten voneinander zu trennen. Man hat häufig versucht, eine Trennung dadurch zu erzielen, daß man bestimmte, ob im einzelnen Fall der N-Ansatz mit gleichzeitiger Retention von Wassermengen vor sich ging, die dem Verhältnis N:Wasser im Zellprotoplasma entspricht. RUBNER¹ hat gezeigt, daß die Basis aller dieser Rechnungen wegen der starken Wasserschwankungen des Organismus unsicher ist.

Bleiben wir zunächst innerhalb der Grenzen des Energiegleichgewichts und geben wir eine Nahrung, die nur aus Eiweiß und K. H. besteht, so wird die Menge des Vorratseiweißes mit Vergrößerung der Eiweißmenge der Nahrung bis zu einem gewissen Punkte ansteigen. Eine weitere Vermehrung des Nahrungseiweißes führt, wie wir wissen, zu keiner weiteren Zunahme des Vorratseiweißes. Wenn wir den Begriff „Vorratseiweiß“ nur auf Gleichgewichtszustände der Norm beziehen, so werden wir also bei einer solchen eben geschilderten Kohlehydrat-Eiweißdiät die größte Menge an Vorratseiweiß erzielen. Es wäre das ein *maximales Vorratseiweiß*, ein Vorratseiweißmaximum, das eine lediglich definierte, bisher wenig studierte Konstante eines jeden Individuums wäre.

Innerhalb einer quantitativ die Norm nicht wesentlich überschreitenden Breite tritt, wie oben näher ausgeführt, ein Gleichgewicht bei Änderungen des N-Gehalts der Nahrung in wenigen Tagen ein. Gibt man aber eine die Bedürfnisse kalorisch stark überschreitende Nahrung mit genügenden Eiweißmengen, so tritt unter erheblicher Zunahme des Körpergewichts eine positive N-Bilanz ein, die Wochen und Monate anhalten kann und bei der sehr große Mengen N angemästet werden können. Dieses *Masteiweiß* muß man, seiner anderen Bedeutung wegen vom Vorratseiweiß schärfer trennen als es häufig geschehen ist.

Sowohl mit mikroskopischen Methoden² als auch auf chemischem Wege hat man nachgewiesen, daß dieses Eiweiß besonders in der Leber, aber auch in anderen Organen aufgespeichert ist³. Bei diesen vergleichenden Organanalysen hat man allerdings nicht scharf zwischen den verschiedenen Fraktionen des eingesparten Eiweißes unterschieden.

Setzt man ein hungerndes Individuum auf eine Kohlehydratkost, die kalorisch überreichlich ist, so geht bekanntlich die N-Ausscheidung auf den niedrigsten, überhaupt möglichen Wert herunter, den wir als minimale N-Ausscheidung bezeichnen. Der Übergang erfolgt nicht plötzlich, sondern die N-Ausscheidung sinkt innerhalb von 5–8 Tagen auf ihren minimalen Wert: z. B.

¹ RUBNER: Arch. Anat. u. Physiol. **1911**, 67.

² BERG, W.: a. a. O. CAHN-BRONNER: Biochem. Z. **66**, 289 (1914).

³ Siehe z. B. SEITZ: Pflügers Arch. **111**, 309 (1906). GRUND: Habilitationsschn. München 1910. — JUNKERSDORF: Pflügers Arch. **186**, 254 (1921).

von 8,0 g N im Urin auf 5,1, 4,7, 4,2, 3,9, 3,4, 3,0, 2,3, 2,2, 2,2. Es wird also, ehe die minimale N-Ausscheidung erreicht wird, noch der N einer gewissen Eiweißmenge ausgeschieden, die in vorhergehenden Perioden zurückgehalten war: Dieses Eiweiß nennt RUBNER¹ *Übergangseweiß*.

10. N-Ausscheidung als Maß der Eiweißverbrennung. Fettbildung aus Eiweiß.

Man hat geglaubt, die verschiedenen Funktionen des Eiweißes im Körper sehr genau trennen zu können, indem man die N-Ausscheidung im Urin als Indicator benutzte. Das ist aber nicht immer möglich. Die Erkenntnis der Unzulänglichkeit dieser Methode basiert auf der Divergenz, die sich häufig zwischen dem Stickstoffumsatz und dem eigentlich hierzu gehörigen Kohlenstoffumsatz ergab. Es zeigte sich nämlich, daß bei geringerer N-Ausscheidung die Kohlensäureabgabe das nach der N-Ausfuhr als verbrannt errechnete Eiweiß übertreffen konnte und umgekehrt, daß eine überschüssige N-Ausfuhr bei Einsparung kalorisch ins Gewicht fallender Kohlenstoffmengen stattfinden konnte. Die letztere Beobachtung haben VOIT und PETTENKOFER schon früh und als erste zu der Lehre der Fettbildung aus Eiweiß gebracht². Die Anschauung, daß aus den Eiweißmolekülen Aminogruppen abgesprengt werden können und der Rest im Körper zur anderweitigen Verwertung und Synthese zurückgehalten werden kann, ist heute wohl unbestritten, wobei man annimmt, daß das durch Absprengung entstandene Ammoniak im wesentlichen durch Hinzutreten von Kohlensäure zu Harnstoff synthetisiert wird. Umgekehrt kann eine Verbrennung des N-freien Teiles der Eiweißmoleküle unter Einsparung der Aminogruppen, die zu anderen Eiweißkörpern synthetisiert werden, mit genügender Wahrscheinlichkeit angenommen werden. Für diese letztere Annahme sprechen Versuche von CATHCART und GREEN³, nach denen bei einer Eiweißzulage zu einer gleichmäßigen Diät die Schwefelkomponente des Eiweißes schneller ausgeschieden wird als die N-Komponente, und zwar erscheint in diesen Versuchen am Menschen der Schwefel überwiegend in den ersten 6 und der N in den folgenden 6 Stunden. Einwandfrei beweisende Versuche, in denen einfache N-Gruppen retiniert und zu Eiweiß aufgebaut werden, liegen nicht vor, doch zeigen Beobachtungen von CATHCART⁴ und anderen, daß Ammoniak, intravenös verabfolgt, in Leber und Muskulatur angehäuft wird und dort, wenn vielleicht auch nicht zu Eiweiß aufgebaut, so doch weiter umgewandelt wird. Eine Bestätigung dieser Beobachtung geben im wesentlichen CADEWELL und CLOTWORTHY⁵, indem gleichmäßig eingestellten Hunden Zulagen von NH_3 -Salzen gegeben wurden und diese Zulagen zwar keine Retention des zugeführten N erkennen ließen, wohl aber eine Vermehrung der Harnstoffausscheidung bewirkten. Die Überführung des NH_3 in Harnstoff war vollständig, wenn es sich um Ammonsalze schwacher Säuren handelte (Carbonat, Citrat), sie geschah nur zu einem Teil, wenn NH_3 mit stärkeren Säuren (Chlorid, Phosphat) kombiniert war.

Im ganzen kann man also sagen, daß die N-Ausscheidung wohl der Ausdruck der Eiweißumsetzungen, nicht aber der Eiweißverbrennungen ist und daß man aus der N-Ausscheidung auf die innere Verwertung der Eiweißkörper im Organismus keinen Schluß ziehen kann. Mit anderen Worten ist dies so auszudrücken, daß durch Absprengung oder Einsparung der N-Gruppen aus

¹ RUBNER: Arch. Anat. u. Physiol. 1911, 66.

² Vermutungen darüber schon bei LIEBIG, Chem. Briefe 1865, S. 284.

³ CATHCART u. GREEN: J. of biol. Chem. 7, 1 (1913).

⁴ CATHCART: J. of biol. Chem. 10, 197 (1916).

⁵ CADEWELL u. CLOTWORTHY: J. of biol. Chem. 10, 14 (1916).

den Eiweißmolekülen Abweichungen von dem nach der N-Ausscheidung berechneten Eiweißumsatz bewirkt werden können.

Die Größe der energetischen Abweichung des Eiweißstoffwechsels von dem reinen N-Wechsel wird durch verschiedene Momente bestimmt. Einmal kann es sich bei unzureichender Eiweißzufuhr um zur Synthetisierung eingesparte Aminogruppen handeln. Da bestimmte Eiweißbaustoffe im Körper synthetisiert werden können, kann z. B. auf diese Weise nicht arzeigene Eiweißmischung doch der Aufgabe des Ersatzes verbrauchter Körpersubstanz teilweise nachkommen. Energetisch bedeutet dieses unter Umständen einen Einfluß auf die Gesamtumsätze. Die nähere Besprechung dieser Verhältnisse gehört in das Gebiet des Eiweißminimums und wird dort Berücksichtigung finden. Wichtiger ist uns hier bei einstiger Eiweißzufuhr die Überführung bestimmter Eiweißteile in Fette- und Kohlehydrate. Diese Umwandlungen der Eiweißteile nach Abspargung der Aminogruppen bedingen energetisch die stärkste Abweichung des Gesamtumsatzes von den aus der N-Ausscheidung zu errechnenden Umsetzungen. Besonders deutlich werden diese Verhältnisse bei abundanter Eiweißzufuhr.

11. Umwandlung von Eiweiß in Kohlehydrate.

Aus dem respiratorischen Stoffwechsel, bei dem die normalen Grenzwerte des respiratorischen Quotienten zwischen 0,707 und 1,00 liegen, kann man Schlüsse auf das weitere Schicksal von Eiweißkörpern ziehen. Diese normalen Grenzen des R.-Q. können, abgesehen von der unverbrannten Ausscheidung von Zwischenprodukten, auch dann unterschritten oder überschritten werden, wenn im Körper in größeren Mengen eine Stoffgruppe in eine andere umgewandelt wird. Hier interessiert in erster Linie die Bildung von Kohlehydraten aus Eiweiß. Diese Umwandlung ist chemisch dadurch zu charakterisieren, daß aus einem sauerstoffarmen Körper, nämlich dem Eiweiß, ein sauerstoffreicherer, nämlich das Kohlehydrat, gebildet werden muß. Für die Gaswechselbilanz stellt dieser Vorgang eine Aufnahme von Sauerstoff in das neugebildete Kohlehydrat dar, während eine entsprechende Menge Kohlensäure nicht in der Ausatmung erscheint. Das Verhältnis CO_2/O_2 muß also stark absinken und evtl. sogar abnorm niedrig sein. Am deutlichsten und am häufigsten werden derartig niedrige R.-Q. beim schweren Diabetiker beobachtet; so fanden LEO¹ und v. WEINTRAUT und LAVES² Erniedrigungen des R.-Q. bis auf 0,64 und 0,614. Auch von MAGNUS-LEVY³ sind gleichsinnige Untersuchungen an Diabetikern aufgestellt worden.

MAGNUS-LEVY⁴ faßt die Nachweismethoden der Zuckerbildung aus anderen Nährstoffen in folgende 3 brauchbare Verfahren zusammen:

1. Durchströmung der isolierten Leber mit den fraglichen Zuckerbildnern und Feststellung einer Glykogenstapelung oder eines Zuckerzuwachses in der Durchströmungsflüssigkeit.

2. Die Glykogenanhäufung im lebenden Tier nach Fütterung mit Nichtkohlehydraten.

3. Die Anhäufung von Zucker im Harn bei Diabetes unter Kohlehydratkarenz.

Die Durchführung und Beurteilung dieser Versuche erfordert die Kenntnis des Kohlehydratbestandes zu Anfang, die Zufuhr und Abscheidung während des Versuches und den Bestand an Kohlehydraten am Schluß.

¹ LEO: Klin. Z. Supl. 1891.

² WEINTRAUT u. LAVES: Hoppe-Seylers Arch. **19** (1899).

³ MAGNUS-LEVY: Z. klin. Med. **59**, 82 (1905).

⁴ MAGNUS-LEVY: Handb. d. Biochem. **8**, 359. Jena 1925.

Die größten Schwierigkeiten bietet hierbei immer die Feststellung oder auch nur hinreichend genaue Berechnung des Kohlehydratbestandes zu Anfang. In den meisten Versuchen finden sich auch die größten Fehlerquellen, wie besonders PFLÜGER¹ betont hat, in der Berechnung des Anfangsbestandes. PFLÜGER hat den Nachweis der Glykogenbildung aus Eiweiß in einer großen Versuchsreihe an 100 Hunden auf folgende Weise dargetan: Alle Hunde hatten 7 Tage gehungert und dann eine 3tägige Hunger- und Phlorrhizinkur durchgemacht. Dadurch verschwindet das Glykogen bis auf geringe Spuren aus dem Körper. In der 1. Versuchsreihe wurden 10 Hunde 7 Stunden nach der letzten Injektion getötet; in der zweiten Versuchsreihe 24 Stunden nach der letzten Injektion, auch ohne Futter bekommen zu haben; in der 3. Reihe erhielten die Hunde eine einmalige Fütterung von 400 g Kabljaufleisch (welches weniger als 0,1% Kohlehydrate enthält) 24 Stunden nach der letzten Injektion und wurden nach weiteren 8 Stunden getötet; in der 4. Reihe wurde diese Fütterung mehrere Tage reichlich durchgeführt und in der 5. Reihe wurde eine reine Fettfütterung gegeben. Die nachstehende Tabelle zeigt in der 1. Reihe die sehr geringen Glykogenbestände der Leber und des Muskels, in der 2. Reihe nach 24 nüchternen Stunden schon ein erhebliches Anwachsen der Glykogenbestände, welches sich in den beiden Reihen 3 und 4 nach einmaliger bzw. mehrtägiger Kabljaufrütterung¹ auf das Vielfache erhöht hat, während sie nach der reinen Schweineschmalzfütterung gegenüber der Erholung der Glykogenbestände in der Reihe 2 nicht wesentlich ist.

Reihe	Zahl der Hunde	% Glykogen		
		Leber	Muskeln	
1.	10	0,057	0,198	Tötung 7 Stunden nach der letzten Injektion.
2.	38	1,1	0,28	Tötung 24 Stunden nach der letzten Injektion.
3.	27	2,3—2,4	0,22—0,31	Tötung 8 Stunden nach einmal 400 g Kabljau.
4.	9	6,46	1,0	Tötung nach mehrtägiger reichlicher Kabljaufrütterung.
5.	16	0,22	0,25	Tötung nach Schweineschmalzfütterung.

Beim Diabetes haben besonders große Zahlen die Versuche von LÜTHJE² und von PFLÜGER³ für die Zuckerbildung aus Eiweiß gebracht: Ein pankreasloser Hund von 5,8—5 kg Gewicht, scheidet in 25 Tagen bei kohlehydratfreiem Futter 1176 g Zucker aus, und wenn man hiervon unter Zugrundelegung eines Anfangsglykogengehalts von 4% 257 g Zucker abzieht, so bleibt immer noch die außerordentlich beträchtliche Menge neugebildeten Zuckers von 919 g. Auch diese Versuchsreihe zeigt also die Bildung von Zucker, wobei es aber nicht sicher ist, ob dieser Zucker aus Fett oder Eiweiß gebildet ist, im Gegensatz zu der ersten PFLÜGERschen Versuchsreihe an normalen Hunden, bei denen der Zucker nur aus Eiweiß entstanden sein kann.

In einem anderen Falle schied ein 12 kg schwerer Hund PFLÜGERS in 3 Monaten 3097 g Zucker aus, von denen nach seinen eigenen sehr kritischen Berechnungen 2499 g auf Neubildung zu setzen sind. Weitere Versuche, die die Bildung von Zucker aus Eiweiß beweisen, sind von KÜLZ⁴ bei reiner fett- und zuckerfreier Caseinernahrung angestellt worden. Die Ergebnisse zweier Versuchsreihen sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

¹ PFLÜGER: Das Glykogen. Bonn 1903.

² LÜTHJE: Pflügers Arch. **106**, 160 (1905).

³ PFLÜGER: Pflügers Arch. **108**, 115 (1905).

⁴ KÜLZ: Arch. f. exper. Path. **6**, 140 (1877).

	1.	2.
Bei 200 g Casein: Ausscheidung	79 g	66 g Zucker
„ 240 „ „ „	70 „	66 „ „
„ 300 „ „ „	87 „	97 „ „
„ 500 „ „ „	137 „	127 „ „
„ 240 „ „ „		87 „ „

Weitere gleichsinnige Versuche sind von CANTANI¹, von NAUNYN² und von LÜTHJE³ angestellt worden.

Im Phlorrhizindiabetes ist sogar eine Proportionalität zwischen Eiweißumsatz und Zuckerausscheidung festzustellen, und auch für den Pankreasdiabetes ist sie zwar keine absolute aber doch in gewissen Grenzen nachweisbar⁴.

Wenn hier auf die intermediären Stoffwechselvorgänge der Umwandlung von Eiweiß in Zucker nicht näher eingegangen werden soll, so genügen die bisherigen Ausführungen doch, um die Sicherheit dieser Umwandlung festzustellen. Diese Versuche illustrieren ferner trefflich die schon früher (S. 41) besprochene Tatsache, daß man nicht immer den im Urin ausgeschiedenen Stickstoff als Beweis für völlig oxydiertes Eiweiß ansehen kann.

12. Fettbildung aus Eiweiß.

WILLIAMS, RICHE und LUSK⁵ haben eine weitere Stütze für die Umwandlung von Eiweißstoffen in Kohlehydrate und auch in Fette gebracht. Der stündliche Umsatz eines Hundes von 13,5 kg Gewicht wurde bestimmt, wobei der Hund an 1 Tage 1200 g und am 2. Tage 700 g Fleisch und dann weiterhin am 1. immer 1200 g, am 2. immer 700 g abwechselnd erhielt.

1200 g Fleisch enthalten 1200 Cal, wovon ca. 900 Cal auf den Eiweißgehalt zu setzen sind. Dabei ist der tägliche Umsatz des ruhenden Hundes zirka 800 Cal, so daß die Einfuhr den Bedarf erheblich übersteigt.

700 g Fleisch enthalten 700 Cal, wovon auf den Eiweißgehalt ca. 525 Cal zu setzen sind. Der tägliche Umsatz beträgt hierbei etwa 700 Cal. Nach einem 1200 g-Tage ist die Kohlensäureausscheidung in der Atemluft geringer, als sie der nach der N-Ausscheidung im Urin zu berechnenden Eiweißmenge entspricht. Der verbrauchte Sauerstoff und die gemessene Wärmeentwicklung führen zu der Annahme der Glykogenbildung und auf dieser Grundlage ließ sich N-, O₂-, CO₂- und Wärmebilanz ohne Widerspruch berechnen. In weiteren Versuchen zeigten ATKINSON und LUSK⁶, daß bei reichlicher Eiweißzufuhr neben der Zuckerbildung auch eine Fettbildung angenommen werden müsse.

Folgende zusammenfassende Tabelle sei zur Illustration kurz wieder gegeben:

Versuchs-Nr.	31	48	54	51	47	46	55	30	34	32
R.-Q.	0,787	0,793	0,794	0,795	0,785	0,796	0,797	0,800	0,800	0,808
R.-Q. des Abgelagerten . .	0,960	0,860	0,860		0,840		0,830	0,830	0,830	0,770

In den Versuchen Nr. 51 und 46 hatte keine Retention von Kohlensäure aus den verfütterten Eiweißstoffen stattgefunden. In 6 von den weiteren 8 Ver-

¹ CANTANI: Der Diabetes mellitus. S. 172, 181. Berlin 1880.

² NAUNYN: Der Diabetes mellitus. S. 136. Wien 1898.

³ LÜTHJE: Dtsch. Arch. klin. Med. **79**, 510 (1904). — Vgl. MAGNUS-LEVY u. Oppenheimers Handbuch **8**, 361.

⁴ V. MERING: Z. klin. Med. **14**, 405 (1888); **16**, 431 (1889). — MINROWSKI: Pflügers Arch. **111**.

⁵ WILLIAMS, RICHE u. LUSK: J. of biol. Chem. **12**, 143 (1912).

⁶ ATKINSON u. LUSK: Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. **5**, 247 (1909).

suchen ist der R.-Q. des Abgelagerten zwischen 0,83–0,86, d. h. man muß für diese Ablagerung annehmen, daß sie zur Hälfte aus Fett, zur Hälfte aus Kohlehydraten besteht bzw., gewichtsmäßig ausgedrückt, daß je 1 g Fett auf je 2 g Kohlehydrate abgelagert worden sind.

Nur nach sehr großen Eiweißmengen (1100–1300 g Fleisch) geschieht vorwiegende Überführung in Fett.

Nr.	33a	33b	56
R.-Q.	0,831	0,843	0,826
R.-Q. der Ablagerung . .	0,680	0,490	0,710

Da der respiratorische Quotient des Fettes gleich 0,707 ist, deuten obige Resultate auf eine Fettablagerung hin.

Zum Beweis seiner Annahme, daß Fett aus Eiweißen gebildet wird, führt Lusk folgende Rechnung aus:

1. Der R.-Q. muß höher sein als der Eiweißverbrennung zukommt;
2. es muß eine Zurückhaltung von Kohlenstoff aus den Eiweißmolekülen stattfinden.

Zur Feststellung, ob diese Verhältnisse vorliegen, sind etwas schwierige Versuchsmethoden nötig, insofern, als nach den Erfahrungen von WILLIAMS, RICHE und LUSK¹ die N-Ausscheidung berechnet werden muß durch Vergleich mit der stündlichen Ausscheidung an einem Tage, den der Hund außerhalb des Calorimeters verbringt. Lusk fand in einem Versuch Harnstickstoff = 1,44 g.

	CO ₂ g	O ₂ g	Cal
Äquivalent von 1,44 g N	13,46	12,17	38,17
In der Respiration gefunden	10,10	8,72	
Im Organismus zurückgehalten	3,36	3,45	11,32
D. h. verbraucht („Calorien indirekt“) .	38,17	11,32	26,85
R.-Q. der Ablagerung	0,708		
Wert des abgelagerten Fettes			11,32
Calorien indirekt	26,85		
Calorien direkt	27,52		

Der retinierte Kohlenstoff entspricht 1,2 g Fett = 11,32 Cal oder 2,32 Glykose = 8,63 Cal.

Würde man die Ablagerung als Glykose annehmen, so müßte eine Wärme-Produktion von 29,59 gefunden sein, was mit der direkten Messung (= 27,52 cal) nicht übereinstimmt, welche vielmehr für die Ablagerung in Form von Fett spricht.

In weiteren Untersuchungen von ATKINSON, RAPPORT und LUSK² sind diese vorhergehenden Beobachtungen weiter ausgebaut und ihre Ansicht ist in folgenden Sätzen zusammengefaßt: Wenn die Kohlehydratreserven des Körpers niedrig sind, führt die Verfütterung von Fleisch in großen Mengen zu einer Ablagerung von Kohlehydraten. Die fortgesetzte Aufnahme großer Fleischmengen bewirkt eine Retention, bestehend aus einem Gemisch von Kohlehydrat und Fett. Nur bei außerordentlich großen Eiweißmengen und Anfüllung der Kohlehydratspeicher wird Fett allein zurückgehalten. Nach einer Kohlehydrat-mahlzeit am Vorabend bewirkt die Aufnahme von 1000 g Fleisch am Morgen auf der Höhe der Eiweißverdauung eine Bildung von Fett aus Protein, wie

¹ WILLIAMS, RICHE u. LUSK: J. of biol. Chem. **12**, 349 (1912).

² ATKINSON, RAPPORT u. LUSK: J. of biol. Chem. **53**, 55 (1923).

aus dem R.-Q. in oben ausgeführter Weise berechnet werden kann. Nach einer über längere Zeit fortgesetzten Aufnahme von Fleisch in großen Mengen, welches zur Ablagerung von Reserveeiweiß führt, steigt der Grundumsatz von einem Anfangswert von 16 Cal pro Stunde auf einen solchen von 19,7 (Zunahme von 23%) und fällt von diesem hohen Niveau erst langsam ab (d. h. im Verlaufe mehrerer Tage) bei gleichzeitiger langsamer Ausscheidung des Reserveeiweißes.

Diese schwierigen Versuche von LUSK haben bezüglich ihrer Deutung nicht allgemeine Anerkennung gefunden, besonders was die Berechnung der Bildung von Fett aus Eiweiß betrifft, weil dabei respiratorische Quotienten des Abgelagerten unter 0,7 nicht in überzeugender Weise erklärt werden können. Dennoch geben sie ein eindrucksvolles Bild von den energetischen Vorgängen bei reichlicher Eiweißzufuhr. Man mag auch zugeben, daß sie für die Fettbildung aus Eiweiß nicht streng bewiesene, dem Kliniker geläufige Vorstellungen deuten, unter denen besonders genannt sei die persönlich eigentümliche Neigung zu starkem Fettansatz oder zur Magerkeit. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß durch die Versuche von PFLÜGER und LÜTHJE einerseits, durch die von LUSK andererseits die Bildung von Kohlehydraten aus Eiweiß, ja sogar aus gewissen Aminosäuren erwiesen ist. Da, wie wir später sehen werden, die Bildung von Fett aus Kohlehydraten über jeden Zweifel sichergestellt ist, so muß der Körper auch imstande sein, Fett aus Eiweiß auf dem Umweg über Kohlehydrat zu bilden. Fraglich, und auch durch die LUSKschen Versuche nicht geklärt, ist nur, ob nebenbei auch noch ein direkter Weg der Bildung von Fett aus Eiweiß besteht. Und offen bleibt auch noch die Frage, ob dieser Prozeß, falls er wirklich vorkommt, ein normaler Vorgang ist und unter welchen Bedingungen er zustande kommen könnte.

13. Parenterale Eiweißzufuhr.

Bei den bisherigen Besprechungen der Eiweißzufuhr hat es sich immer um eine Aufnahme per os gehandelt, daneben hat die parenterale Zufuhr von Eiweiß nicht nur theoretisch-physiologisch, sondern auch klinisch-praktisch eine nicht unerhebliche Bedeutung.

Aus der Besprechung soll von vornherein die Giftwirkung parenteral zugeführter Eiweißkörper, im weitesten Sinne verstanden, ausgeschieden werden, also neben den anaphylaktischen Erscheinungen auch die nur der parenteralen Eiweißzufuhr unter Umständen zukommenden toxischen Wirkungen auf den Eiweißzerfall.

Von den praktisch durchführbaren Methoden der parenteralen Eiweißzufuhr sind die intravenöse, die subcutane (intramuskuläre) und die intraperitoneale zu nennen. Die intravenöse genießt unter diesen Applikationsarten eine Sonderstellung insofern, als diese Art der Zufuhr es ermöglicht, daß die Stoffe plötzlich in Reaktion mit dem Körper treten können. Diese Plötzlichkeit der Reaktion wird auch von der intraperitonealen Zufuhr nicht erreicht und noch viel weniger von der subcutanen Zufuhr wegen ihrer weit langsameren Resorption.

Stickstoffbilanzen nach der intravenösen Zufuhr von arteigenem Blut sind von einer ganzen Anzahl Autoren gemacht worden, von denen neben einer

Zusammenstellung von ISAAK¹ nur folgende genannt seien: GEELMUYDEN², LOMMEL³, FRIEDEMANN und ISAAK⁴, TSCHIRIEW⁵, BÜRGER⁶, OPITZ und KLINKE⁷. Aus allen diesen Versuchen geht hervor, daß nach der Transfusion die N-Ausscheidung im Harn beträchtlich ansteigt, in vielen Versuchen wurde aber daneben auch eine nicht unbeträchtliche Stickstoffretention festgestellt. Für die Beurteilung des Eiweißstoffwechsels sind diese Versuche mit Transfusion defibriniertem oder ungerinnbar gemachten Blutes aber nicht von erheblicher Bedeutung, weil die Frage der Lebensdauer der transfundierten Blutkörperchen hierbei eine wesentliche Rolle spielt und nicht in unser Gebiet hineingehört. Dies illustrieren besonders auch die Versuche von TSCHIRIEW, der abwechselnd das Blut per os und intravenös gab und dabei selbstverständlich einen rascheren Abbau des per os gegebenen Blutes feststellte.

Ein großer Teil parenteral zugeführter Eiweißstoffe wird durch die Nieren ausgeschieden, ohne daß er eigentlich in den Stoffwechsel eingetreten ist. Dies bezieht sich besonders auf sehr viele komplexe Eiweißkörper, bei denen die Giftwirkungen in dem oben weitgefaßten Sinne verantwortlich zu machen sind.

Leim, Albuminate, Casein und Eiereiweiß erscheinen nach den meisten Autoren, wenn nicht ganz, so doch zu einem Teil wieder im Urin, und, was für uns wichtig ist, die bilanzmäßige Erfassung des retinierten oder gar verarbeiteten Anteils ist nicht genügend durchuntersucht worden.

Auch durch den Darm und die Galle werden nicht unbeträchtliche Mengen der verschiedensten Eiweißkörper ausgeschieden, und zwar besonders dann, wenn verhältnismäßig große Mengen plötzlich in die Blutbahn gebracht werden. Dann ist allerdings dieses Eiweiß für den Körper noch nicht als verloren anzusehen und FREUND⁸ hat sogar die Ansicht geäußert, daß das parenteral eingeführte Eiweiß nur dann für den Körper verwertbar sei, wenn es vorher im Darm zerlegt und hiernach durch die Pfortader der Leber zugeführt wird.

Wird das Eiweiß aber nicht zu brüsk und in nicht zu großen Mengen eingeführt, so ist der Verlust unveränderten Eiweißes nach außen nur verhältnismäßig gering und das übrige Eiweiß wird vorerst im Körper retiniert, um dann in den Stoffwechsel des Körpers einzutreten. Die Anteilnahme dieser Eiweißmenge an dem Stoffwechsel wurde in fast allen Versuchen durch Beobachtung der Stickstoffaussfuhr im Urin bestimmt. Daß diese Stickstoffaussfuhr im Urin kein unbedingter Ausdruck für die Verbrennung des ganzen Eiweißmoleküls ist, ist in den vorhergehenden Kapiteln (S. 41) eingehend behandelt worden. Hinzu kommt, daß nicht nur die parenterale Zufuhr von Eiweiß, sondern auch von nicht mehr verbrennbaren Eiweißabbauprodukten, wie Harnstoff⁹ und Harnsäure¹⁰, ja sogar von N-freien Stoffen, wie NaCl¹¹ und Traubenzucker¹², in der meisten Zahl der Versuche einen Reiz auf den Körper zu überschießender vermehrter Stickstoffaussfuhr im Urin darstellt. So kann man jedenfalls die hierüber angestellten Versuche trotz ihrer quantitativen Divergenzen zusammenfassend deuten. Neben dieser Reizwirkung parenteral zugeführter Stoffe zur vermehr-

¹ ISAAK: Oppenheimers Handb. 8, 819. Jena 1925.

² GEELMUYDEN: Arch. Anat. u. Physiol. 1892, 488.

³ LOMMEL: Arch. f. exper. Path. 58, 50 (1908).

⁴ FRIEDEMANN u. ISAAK: Z. exper. Path. u. Ther. 4, 83 (1907).

⁵ TSCHIRIEW: Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig 9, 292 (1874).

⁶ BÜRGER: Ther. Mh. 1921, 386.

⁷ OPITZ u. KLINKE: Biol. Z. 140, 294 (1924).

⁸ FREUND: Z. exper. Path. u. Ther. 4, 1 (1907).

⁹ KRÜMMACHER: Z. Biol. 40, 73 (1900).

¹⁰ SOETBEHR u. IBRAHIM: Hoppe-Seylers Z. 35, 1 (1902).

¹¹ TROSIANS: Z. Biol. 53, 241 (1910). ¹² FÜRSTER: Z. Biol. 11, 496 (1875).

ten Ausscheidung von Stickstoff im Urin besteht aber sicher eine Anteilnahme dieser Eiweißstoffe am Stoffwechsel.

In fast allen diesen Versuchen ist es allerdings schwer zu entscheiden, wie weit ein wirklicher Abbau der zugeführten Eiweißkörper durch einen „Reizstickstoff“ im Urin, wie wir ihn der Kürze halber nennen wollen, vorgetäuscht wird. Für eine Beteiligung intravenös gegebenen Eiweißes sprechen von LOMMEL¹ aufgestellte Stundenkurven der Stickstoffausscheidung deswegen, weil der N-Zuwachs im Harn am deutlichsten in der 6. bis 12. Stunde und noch schwach nachweisbar am 2. und 3. Tage und somit den eingangs dieses Abschnittes wiedergegebenen Stickstoffkurven, wie sie GRUBER² am Hungerhund nach einmaliger Fleischdarreichung festgestellt hat, sehr ähnlich ist. Nimmt man diese Ähnlichkeit als einen Beweis der Aufspaltung des intravenös gegebenen Stickstoffes und macht man sich von der vorher wiedergegebenen Ansicht von FRENZ frei, daß das Eiweiß nur nach Passage der Darmwand gespalten und verwertet werden kann, so sprechen diese Versuche umgekehrt dafür, daß die Kurve der Stickstoffausscheidung nach Eiweißzufuhr nicht durch Darmresorptionsverhältnisse, sondern durch innere Stoffwechselvorgänge in den Zellen bedingt ist. FRIEDEMANN und ISAAK vertreten den Standpunkt, daß man eine direkte Verbrennung des eingeführten Eiweißes oder zum mindesten den Zerfall einer äquivalenten Menge Körpereiwweiß annehmen kann, wenn abbaufähiges Material zugeführt wird. Eingehende Versuche derselben Autoren sowie von HEILNER³, RONA und MICHAELIS⁴, von denen besonders die Versuche der letzteren sehr ausgedehnt sind, führen zu dem Schluß, daß das parenteral zugeführte Eiweiß zu Umsetzungen und Ansatz im Körper verwertet werden kann.

Die Wirkung von Injektionen von Serum und hochwertigen Eiweißkörpern bei überreichlicher Kohlehydratdiät, also beim Stand der minimalen N-Ausscheidung, untersucht neuerdings KRAUSS⁵. Es ergab sich keine Erhöhung der N-Ausscheidung durch die Injektionen. Parenterale Zufuhr von geeigneten Eiweißkörpern kann also als vollwertiges Material für die minimale N-Ausscheidung dienen und jedenfalls die geringen stofflichen Bedürfnisse des Körpers an Eiweiß voll decken.

Die Untersuchungen des Gaswechsels nach parenteraler Eiweißzufuhr sind im Sinne eines Beweises der Teilnahme dieser Stoffe im Stoffwechsel nicht zu verwerten. Entweder waren die Stoffwechselsteigerungen von ganz anderem Typ und deshalb nicht vergleichbar, oder sie waren an Temperaturanstiege gebunden, ohne welche sie ausblieben, oder aber es wurden zu geringe Mengen gegeben⁶.

Im ganzen ist die Beurteilung dieser Frage so, daß die Teilnahme des parenteral zugeführten Eiweißes im Stoffwechsel bewiesen erscheint, dieses Eintreten in den Stoffwechsel aber meist nicht sehr groß ist, andererseits aber auch von Nebenwirkungen gestört wird.

14. Gesamtstoffwechsel bei Eiweißzufuhr und spezifisch-dynamische Wirkung.

Führt man wechselnde Mengen von Eiweiß zu, so ergibt sich eine gewisse Parallelität des Gesamtstoffwechsels mit den zugeführten Eiweißmengen. Als ein Beispiel, welches diese grobumrissenen Verhältnisse darstellt, sei folgende

¹ LOMMEL: Arch. exper. Path. u. Ther. **58**, 50 (1908).

² GRUBER: Z. Biol. **42**, 407.

³ HEILNER: Z. Biol. **50**, 26 (1907).

⁴ RONA u. MICHAELIS: Pflügers Arch. **124**, 578 (1908).

⁵ KRAUS: Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 34 (1925).

⁶ LEIMDÖRFER: Biochem. Z. **133**, 409 (1922). — LIEBESNY u. SCHWARZ: Wien. klin. Wschr. **1922**, 879.

Tabelle nach Bilanzversuchen von PETTENKOFER und VOIT¹ am Hunde bei wachsenden Mengen ausschließlicher Fleischnahrung wiedergegeben (100 g Fleisch = 3,4 g N):

Nr	N im Futter g	N-Abgabe g	N-Bilanz pro Tag g	Fettbilanz pro Tag g	Gesamtstoff- wechsel Calorien
1	0	5,6	-5,6	-98	1072
2	17	20,4	-3,4	-59	1094
3	34	36,7	-2,7	-38	1328
4	51	51,0	0	-22	1554
5	61	59,7	+1,3	-30	1851
6	68	69,5	-1,5	+22	1600
7	85	85,4	-0,4	+18	2128

Aus dieser Tabelle geht neben dem Ansteigen des Gesamtstoffwechsels mit steigender Eiweißzufuhr ein Ansteigen der Eiweißumsetzungen und ein langsames Verdrängen der Fette aus dem Stoffwechsel hervor. Der Anstieg des Eiweißumsatzes und die Vergrößerung des Gesamtstoffwechsels gehen aber nicht parallel, sondern letztere bleibt hinter dem Eiweißumsatz zurück.

Auch für kurzfristige Versuche zeigt sich eine weitgehende Parallelität zwischen Eiweißumsetzung und Gesamtstoffwechsel nach reichlicher Eiweißzufuhr.

Nach Untersuchungen von MAGNUS-LEVY² am Menschen nimmt der Sauerstoffverbrauch nach 120–310 g gebratenem Rinderfleisch bis zu 32% über den Nüchternwert zu. Für die ersten 8 Stunden betrug die Zunahme bei 250 bis 310 g Fleisch etwa 16–22% des Grundumsatzes. 310 g Fleisch entsprechen 90 g Eiweiß. Der Tagesbedarf des normalen Menschen an Eiweiß erhöht demnach, wie TIGERSTEDT³ aus diesen Versuchen berechnet, den Stoffwechsel in 24 Stunden um durchschnittlich 5,3%. MAGNUS-LEVY und ZUNTZ berechnen aus den gleichen Versuchen, daß durch 1 g Eiweiß ein Mehrumsatz von 0,8 Cal im ganzen zustande kommt. Von gleicher Größenordnung, zum Teil auch etwas größer, sind die Angaben späterer Autoren bei Verabfolgung mittlerer Eiweißmengen.

Vorstehende Angaben für die Stoffwechselsteigerungen nach Eiweißzufuhr können nur als illustrierende Beispiele dienen und umfassen durchaus nicht das ganze Problem, wenn sie auch unter ganz bestimmten Bedingungen typisch sind. Die große Zahl der in der Literatur niedergelegten Untersuchungen über dieses Gebiet gehen zurück auf das Jahr 1789, in welchem LAVOISIER und SÉGUIN⁴ zuerst den Anstieg des respiratorischen Stoffwechsels nach Nahrungszufuhr feststellten und schon damals im Hinblick auf ihre einfachen Untersuchungsmethoden fast prophetisch die Bedeutung einer großen Zahl mitwirkender Umstände voraussagten.

Eine umfassende Übersicht über die Arbeiten ist von BENEDICT und CARPENTER in ihrer Monographie über Nahrungsaufnahme und Energieumsatz (Washington 1918) insoweit gegeben worden, als es sich um Untersuchungen am Menschen handelt. Die wichtigsten Beiträge zur Klärung dieser Frage sind von ZUNTZ, RANKE, PETTENKOFER und VOIT, SPECK, FRÉDÉRICQ, MAGNUS-LEVY, LOEWY, TIGERSTEDT, JOHANSSON, RUBNER, BENEDICT, DURIG, GIGON und neuerdings von GRAFE und von LUSK⁵ gegeben.

¹ PETTENKOFER u. VOIT: Sitzgsber. bayer. Akad. Wiss., Math.-physik. Kl. **1**, 547 (1863) umgerechnet von TIGERSTEDT.

² MAGNUS-LEVY: Pflügers Arch. **55**, 7 (1893).

³ TIGERSTEDT: Oppenheimers Handb. d. Biochemie **6**, 532. Jena 1926.

⁴ LAVOISIER u. SÉGUIN: Oeuvres de Lavoisier **1862**, 2688.

⁵ LUSK: Zitiert auf S. 28 u. 38.

BENEDICT und CARPENTER¹ fassen die von ihnen bearbeitete Literatur etwa wie folgt zusammen: Trotz einzelner Abweichungen voneinander zeigt sich der Stoffwechselanstieg nach Aufnahme verschiedener Nahrungsstoffe ziemlich gleichmäßig in der Mehrzahl der Experimente in vermehrter Wärmeproduktion, vermehrter Kohlensäureproduktion und vermehrtem Sauerstoffverbrauch, wobei dieser Verbrauch im allgemeinen mit steigender Eiweißmenge steigt. Aus den zahlreichen Erklärungsversuchen der Stoffwechselsteigerung nach Nahrungsaufnahme schälen BENEDICT und CARPENTER die Theorie der Verdauungsarbeit (von ZUNTZ) und die Theorie der spezifisch-dynamischen Wirkung (von RUBNER) heraus. Sie beurteilen die Ergebnisse der reichen Literatur dahin, daß eine Entscheidung im einen oder anderen Sinne bisher noch nicht gefallen ist.

Bei der Besprechung der älteren und neueren Versuche sei bemerkt, daß im folgenden der Stoffwechselanstieg nach Eiweißzufuhr betrachtet werden soll und in diesem Rahmen die spezifisch-dynamische Wirkung der Eiweißstoffe im engeren Sinne Berücksichtigung finden wird. Dabei läßt es sich nicht umgehen, daß diese Besprechung in manchen Fällen über den Rahmen der nach reiner Eiweißernährung eintretenden Veränderungen in die Verhältnisse nach Aufnahme der anderen Nahrungsstoffe oder gemischter Diät etwas hinübergreift. Die Einordnung der Besprechung an dieser Stelle ist deswegen nötig, weil die Stoffwechselsteigerung gerade nach Eiweißaufnahme nicht nur quantitativ die größte ist, sondern hier auch vom theoretischen Standpunkt aus die meiste Bedeutung hat und die meisten Schwierigkeiten bietet. Die Besprechung des Stoffwechsels bei normaler Ernährung sowie bei einseitiger Kohlehydrat- oder Fettdiät nimmt vielfach auf das im folgenden Gesagte Bezug.

Entgegen der oben gemachten Ausführungen über die stoffwechselsteigernde Wirkung der Nahrungszufuhr schreibt RUBNER²: „Durch eine Eiweißzufuhr steigt die tägliche Wärmeproduktion nicht an, wie man vielfach irrümlich angibt: erst wenn sehr reichlich Eiweiß und mehr, als dem Bedarf an verbrennlichen Stoffen entspricht, gegeben wird, wächst die Wärmeproduktion. Bei noch überschüssiger Nahrung steigt dann von Tag zu Tag die Wärmeproduktion, bis nach langsamem Stoffansatz ein Gleichgewichtszustand eintritt“, und später spricht RUBNER³ nach Kritik der Literaturergebnisse, die überwiegend einen Stoffwechselanstieg zeigten, sich dahin aus: „Es konnte auch für mich selbst als ein Novum gelten, daß eine den Energieumsatz steigernde Wirkung bei meinen Versuchen über isodyname Vertretung der Nahrungsstoffe bei Tieren so gut wie nicht hervortrat.“ Von einem so einfachen Zusammenhange, wie der allgemein angenommene Satz: „Nahrung vermehrt die Verbrennung“ war, konnte unter keinen Umständen die Rede sein.

Der scheinbar sehr große Gegensatz dieser Anschauung ist bei näherer Betrachtung des Problems doch nicht so groß, und das, was RUBNER in dem letzten wiedergegebenen Satz hat ausdrücken wollen, besteht letzten Endes auch heute noch zu Recht, daß nämlich die Nahrung an sich nicht in jedem Falle und in jeder Quantität eine nachweisbare Stoffwechselsteigerung bedeutet, wenn man die Gesamtbilanz in 24stündigen Versuchen betrachtet. Damit ist aber durchaus nicht gesagt, daß irgendein mit der Nahrungszufuhr, Verwertung und Ausscheidung zusammenhängender Prozeß ohne Freiwerden oder Verbrauch von Energie vor sich gehen soll und damit ein Naturgesetz umgestoßen wird:

¹ BENEDICT u. CARPENTER: Carnegie Inst. Public. 1918, S. 261.

² RUBNER: Handb. d. Ernährungstherapie u. Diätetik von E. v. LEYDEN, S. 40. Leipzig 1897.

³ RUBNER: Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Leipzig u. Wien 1902.

es handelt sich vielmehr darum, im einzelnen die Art und das Ausmaß dieser Energieumsetzungen und ihren Ausdruck in der Gesamtbilanz des Körpers eingehend zu zergliedern. Dabei ist besonders auch zu berücksichtigen, daß die durch Verarbeiten des Nahrungsweißes freiwerdende Wärme ganz oder teilweise noch für andere Bedürfnisse des Körpers nutzbar gemacht werden kann. Ferner ist zu berücksichtigen, daß sich, wenn man nicht Tages-, sondern Stundenversuche macht, ein Einfluß noch bei sehr viel kleineren Nahrungsmengen zeigt.

Die Kritik RUBNERS an den älteren Versuchen kann deswegen hier übergangen werden, weil es sich entweder um methodische Besprechungen handelte oder um die beim Stoffwechsel mitwirkenden und in den betreffenden Versuchen eben angeblich nicht genügend gewürdigten Umstände, die in dem vorhergehenden Teil dieses Abschnittes über den Stoffwechsel bei Eiweißdiät genügend Berücksichtigung gefunden haben. Was zur Zeit von RUBNERS Veröffentlichung im Anfang dieses Jahrhunderts noch zur Diskussion stand, ist heute Grundlage für diese Betrachtungen geworden.

In der Ausführung des bereits vorher Gesagten und zum Teil unter Hinweis auf andere Abschnitte dieses Buches, seien bei der Besprechung folgende, für die tatsächlichen Verhältnisse sehr wichtige Nebenumstände ausgeschieden bzw. stillschweigend mit berücksichtigt: Der Einfluß des Ernährungszustandes, des Lebensalters (insbesondere Wachstum und Greisenalter), der innersekretorischen Drüsen, des Nervensystems, besonderer konstitutioneller Momente, klimatischer Einwirkungen, der Muskulararbeit und aller infolge von Krankheiten auftretenden Veränderungen. Unter diesen auszuschaltenden Nebenumständen wird allerdings der Ernährungszustand doch Berücksichtigung finden müssen, besonders wenn es sich um langfristige Versuche mit Veränderung des Gewichts und der den Körper hauptsächlich zusammensetzenden Nahrungsbestandteile in Form von Depots handelt.

GRAFE¹ gibt die durchschnittliche Erhöhung des Umsatzes auf 18,7% des Grundumsatzes an für Eiweißzufuhren, die maximal den Erhaltungsbedarf nicht überschreiten. Die oben (S. 49) genannte MAGNUS-LEVYSche Zahl von 16% liegt ganz in dieser Höhe, und ähnliche Werte erhielten GIGON^{2,3} sowie WILLIAM, RICHE und LUSK⁴. Niedriger liegen die Zahlen von GEPHART und DU BOIS⁵, sowie in den Versuchen von BENEDICT und CARPENTER⁶, die in ihren Monographien wiedergegeben⁴ sind. Das außerordentlich große Material von BENEDICT und CARPENTER ist leider nicht homogen genug, um eine einheitliche Beurteilung in diesem Zusammenhange zu ermöglichen. Ihre besten Versuche zeigen bei verschiedenen Versuchspersonen Stoffwechselsteigerungen von 8–22% über dem Grundumsatz; dieselben sind allerdings für dasselbe Individuum bemerkenswert gleichmäßiger, das gleiche zeigen die neuen Versuche von LAUTER⁷.

GRAFE⁸ weist mit Recht darauf hin, wie vorsichtig man angesichts dieser Ergebnisse besonders erfahrener Stoffwechselphysiologen mit der Beurteilung von Abweichungen sein muß, die als krankhaft gedeutet werden. Nach Eiweißzufuhr liegt das Maximum der Steigerung in der 1. bis 3. Stunde, meist sogar schon in der 1. bis 2. Stunde, siehe auch die Ausführungen S. 38 u. 41.

¹ GRAFE: Oppenheimers Handb. d. Biochemie, S. 611.

² GIGON: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **21**, 351 (1919).

³ GIGON: Pflügers Arch. **140**, 1 (1911).

⁴ WILLIAM, RICHE u. LUSK: Zitiert auf S. 45.

⁵ GEPHART u. DU BOIS: Arch. int. Med. **15**, 835 (1915).

⁶ BENEDICT u. CARPENTER: Zitiert auf S. 50.

⁷ LAUTER: Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 335 (1925).

⁸ GRAFE: Zitiert auf S. 28.

Bei der Besprechung der vorstehenden Untersuchungen von BENEDICT und CARPENTER ist die Menge des verabfolgten Eiweißes schon kurz berücksichtigt worden. Eingehende Untersuchungen über diesen Punkt liegen besonders von RUBNER¹ vor. Aus diesem reichhaltigen Material, das er aus Versuchen an Hunden gewonnen hat, seien folgende Beispiele wiedergegeben: Bei einem großen Hunde fand er nach Fleischfütterung:

Überschuß in %	Mehr an Wärme in % der zugeführten Calorien	
51	18,5	} 18,3
53	24,3	
58	12,5	
105	44,4	
153	49,0	

Bei einem kleinen Hunde ergaben sich.:

55	27,5	} 20,1
63	12,8	
90	35,2	

Die Kombination dieser beiden Reihen würde ergeben:

50	19
90	35
105	44
153	49

Die Größe der Stoffwechselsteigerung nach der Eiweißzufuhr ist nicht einfach proportional der aufgenommenen Eiweißmenge, sondern die prozentuale Umsatzsteigerung steigt mit der Menge des oxydierten Eiweißes. In Selbstversuchen mit Casein fand GIGON² bei einer Steigerung der Eiweißzufuhren im Verhältnis 1:2:3:4 die Steigerung der Oxydation im Verhältnis 1:3:6:9.

Will man die Größe der spezifisch-dynamischen Wirkung auf eine Einheit, etwa auf 1 g Fleisch beziehen, wie es zumeist MAGNUS-LEVY getan hat, so ergeben sich dann Schwierigkeiten in der Berechnung, wenn nicht das gesamte aufgenommene Eiweiß verbrannt wird. Man kann dann die spezifisch-dynamische Wirkung entweder auf 1 g aufgenommenes oder auf 1 g verbranntes Eiweiß berechnen. Die erste Methode ist die gebräuchlichere; sie ergibt, daß meist 20–40% der zugeführten Eiweißcalorien für spezifisch-dynamische Wirkung verbraucht wird. Benutzt man die zweite Methode, so kann man unter Umständen Werte von 60–90% berechnen. Welche Rechnung man wählt, hängt von den theoretischen Vorstellungen ab, die man sich vom Wesen der spezifisch-dynamischen Wirkung macht. Wir hatten gefunden (s. S. 74), daß die Oxydationssteigerung nach Traubenzucker meist schon zu einer Zeit ausgesprochen ist, in der Traubenzucker noch nicht verbrennt. Die spezifisch-dynamische Wirkung des Traubenzuckers geht also auf Kosten des Körperfettes vor sich; eine Beziehung zur Menge des verbrannten Zuckers ist also unmöglich. Wie die Dinge für Eiweiß liegen, wissen wir nicht.

Ausführlich erörtert wird die Berechnungsart der spez.-dyn. Wirkung in beachtenswerter Weise auch von HÁRI³. Seine eigenen Berechnungen und die daraus gezogenen Schlüsse sind aber sehr unsicher, da gut übereinstimmende Grundumsatzbestimmungen fehlen³.

Bei den vorstehend wiedergegebenen Versuchen ist durch die Anlage der Versuche ängstlich vermieden worden, daß eine Nachwirkung der vorhergehenden

¹ RUBNER: Zitiert auf S. 28. ² GIGON: Zitiert auf S. 51.

³ HÁRI: Biochem. Z. **113**, 26 (1926).

Tage auf die späteren Versuchstage stattfindet, und zwar auch insofern, als durch die vorübergehende Überernährung eine länger anhaltende Veränderung der Stoffwechsellaage mitwirken könnte. Setzt man aber die Überernährung eine gewisse Zeit fort, so verschieben sich die Verhältnisse erheblich in dem Sinne, daß die Stoffwechselsteigerung nach der Eiweißzufuhr täglich eine größere wird, bis sie schließlich mit einem neuen N-Gleichgewicht ihr Maximum erreicht hat. In der folgenden Tabelle von RUBNER¹ sind diese Verhältnisse deutlich zu erkennen, wenn auch während der Fütterungstage ein N-Gleichgewicht noch nicht ganz erreicht ist.

Nr	Wärmewert der Zufuhr	N. ausgeschieden	Wärme aus Eiweiß	Wärme aus Fett (Kohlenstoffansatz)	Gesamtwärmebildung	Wärme pro 1 kg
1	—	1,31	32,88	277,75	310,61	52,28
2	—	1,52	38,15	239,85	278,00	47,76
3	481,5 (500 g Fleisch — 50 g Wasser = 17 g N	13,05	342,11	—	—	53,15
4	„	14,20	372,04	(— 30,68	311,43)	56,36
5	„	14,70	385,14	(— 38,22)	333,82	60,99
6	„	14,80	387,76	(— 16,73)	368,41	58,81
7	„	16,08	421,30	(— 26,06)	361,70	60,46
8	„	16,80	440,16	(— 45,83)	375,47	63,63
9	—	3,70	92,87	(— 44,39)	395,77	57,75
10	—	2,64	66,26	264,33	357,20	51,71
				244,03	310,29	

Die N-Aufnahme betrug bei diesem Versuch 17,0 g N und die Ausscheidung erreichte mit 16,8 g erst am letzten Fütterungstage annähernd das Gleichgewicht. Die Wärmebildung steigt während der Fütterungstage fortlaufend, entsprechend nimmt der tägliche Ansatz fortlaufend ab. Die Wärmesteigerung am ersten Versuchstage war in ihrer Gesamtmenge, für den ganzen Tag berechnet, recht gering, sie wächst erst im Verlaufe der weiteren Fütterungstage zu beträchtlicher Größe an.

Der Hund hat zwar während der Versuche an Gewicht etwas zugenommen, doch erklärt sich die Wärmesteigerung durch diesen Massengewinn in keiner Weise, wie ja auch schon die auf je 1 kg berechnete Wärmeproduktion deutlich zeigt.

Bei dieser Stoffwechselsteigerung handelt es sich aber nicht um ein Mehr, welches sich auf die übliche Stundenzahl nach der Nahrungszufuhr beschränkt, sondern die Steigerung hält auch über diese Zeit hinaus an, was schon daraus hervorgeht, daß die Steigerung auch am 9. Versuchstage, an dem der Hund schon wieder hungerte, noch zu beobachten war. Auch für den Menschen liegen analoge Beobachtungen vor². Wie groß die Abhängigkeit der Stoffwechselsteigerung von der Dauer der Überernährung ist, geht aus dem folgenden Versuche von GRAFE und ECKSTEIN³ hervor (s. Tab. S. 54):

Es handelt sich bei dieser Versuchsreihe nicht um reine Eiweißernährung, sondern sogar um eine verhältnismäßig eiweißarme Kost, doch war es während der Versuchsdauer zu einem beträchtlichen N-Ansatz gekommen.

Durch diese langer fortgesetzten Überernährungsversuche ist eigentlich schon ein klarer Beweis dafür gegeben, wie wichtig der Ernährungszustand

¹ RUBNER: Zitiert auf S. 28.

² Siehe z. B. GRAFE u. KOCH: Arch. klin. Med. **106**, 364 (1912).

³ GRAFE u. ECKSTEIN: Hoppe-Seylers Z. **107**, 73 (1919).

Datum	Ge- wicht g	Nahrung	Überschuß über den Bedarf	Cal in 24 Std.	Cal pro kg	Steigerung gegenüber Nüchtern- wert	Größe der Zersetzung des Übers- schusses
22./23. 4.	6000	Hunger	—	300,2	50,0	—	—
24./25. 4.	6300	täglich 50 g	220%	381,7	59,6	+19,3%	8,8%
28./29. 4.	6800	Fleisch 200 g					
		kondens. Milch	200%	474,0	70,7	+40,2%	19,8%
29./30. 4.	6700	50 g Reis mit					
		5,69 g N	216%	485,9	71,5	+50,0%	23,0%
1./2. 5.	6800	und 1025 Brutt.-K. = 160 K. pro kg; davon 142 K. = 14% aus Eiweiß	203%	513,0	75,4	+51,0%	26,0%

für die nach Nahrungszufuhr auftretende Stoffwechselsteigerung ist. Es liegt in gewisser Weise nur insofern ein Unterschied vor, als eine plötzlich einsetzende Überernährung einen gewissermaßen unvorbereiteten Körper trifft, während auf der anderen Seite ein fettleibiger oder magerer Körper sich in einem Zustande befindet, mit dem er schon längere Zeit in einem gewissen Gleichgewicht steht. Diese letztere Bedingung muß augenscheinlich erfüllt sein, um gewisse Abweichungen von den Normalzahlen der Umsatzsteigerung nach Nahrungszufuhr zur Folge zu haben, da nach verhältnismäßig kurzen Hungerperioden, wie sie auch eine vierwöchige Hungerzeit darstellt, keine wesentlichen Unterschiede von dem normalen Verlauf der Stoffwechselsteigerung durch Nahrungszufuhr festgestellt werden konnten¹. Diese Versuche brauchen nicht näher besprochen zu werden, weil auf den Abschnitt über Hungerstoffwechsel verwiesen werden kann.

Die Verhältnisse beim Fettleibigen nähern sich im allgemeinen denen, wie wir sie oben bei fortgesetzter Überernährung gefunden haben, während bei Unterernährten die angestellten Untersuchungen auffällige Ergebnisse gefördert haben. SVENSON² fand bei einem Typhusrekonvaleszenten in den ersten Tagen stärker einsetzender Ernährung außerordentlich hohe Werte der Stoffwechselsteigerung nach der Nahrungszufuhr, die sich außer durch ihre Höhe auch durch ein langes Anhalten und damit durch eine übernormale Gesamtgröße auszeichnete. Etwa vom 5. bis 8. Tage an schlägt dieser Zustand in das Gegenteil um und ein exzessiver Ansatz wird unter geringer Stoffwechselsteigerung nach der Nahrungszufuhr ermöglicht. Diese Ergebnisse SVENSONS wurden von zahlreichen Autoren im wesentlichen bestätigt, unter denen besonders die Ergebnisse von GRAFE und R. KOCH³ und von F. RABE und PLAUT⁴ deswegen besonders interessant sind, weil sie zeigten, daß diese Eigentümlichkeiten nicht an durch Infektionskrankheiten bedingte Unterernährung gebunden ist, sondern allgemeinere Gültigkeit hat, da sie das eine Mal an einem Kranken mit operiertem stenosierenden Uleus pylori und das andere Mal an aus wirtschaftlichen Gründen unterernährten Patienten gewonnen wurden.

In neueren Beobachtungen unseres Instituts fand VÖLKER⁵, daß bei Unterernährung die spezifisch-dynamische Wirkung auf ungefähr die Hälfte herabsinkt, ein Resultat, das mit den Befunden der eben zitierten Autoren übereinstimmt. Stellte er jedoch seine Versuchspersonen bei kalorisch ausreichender

¹ ZUNTZ u. LEHMANN: Virchows Arch. **131**, Suppl. 1 (1893). BENEDICT, F. G.: Influence of inanition on metabolism Carn.-Inst. public. **77** (1907).

² SVENSON: Z. klin. Med. **43**, 86 (1901).

³ GRAFE u. KOCH: Dtsch. Arch. klin. Med. **306**, 364 (1921).

⁴ RABE u. PLAUT: Dtsch. Arch. klin. Med. **131**, 187 (1920).

⁵ VÖLKER: Unveröffentlichte Versuche.

Ernährung und bei konstantem Körpergewicht ungefähr auf ein N-Minimum ein, so wurde durch den vorangehenden Verlust des Körpers an Vorratseiweiß die spezifisch-dynamische Wirkung nicht verändert. Ihre Herabsetzung bei Unterernährung ist also weniger eine Funktion des Eiweißbedürfnisses in stofflicher als in energetischer Beziehung. Hingegen die Steilheit des Anstiegs der spez.-dyn. Wirkung nach JAHN u. STRÖSSENREUTHER¹ um so größer, je größer die Eiweißzufuhr der vorangehenden Kost war.

Fassen wir die bisher wiedergegebenen Resultate kurz zusammen, so ergibt sich folgendes: Für den Gesamtumsatz des Tages macht eine den Ruheumsatz deckende Ernährung keine erhebliche Stoffwechselsteigerung, wenn sie auch bei Beobachtung der einzelnen Phasen durchaus deutlich erkennbar ist. Die Stoffwechselsteigerung nach Eiweißzufuhr ist unter den einzelnen Nahrungsstoffen die stärkste. Die Stoffwechselsteigerung gewinnt erhebliche Werte, wenn es sich um Nahrungsmengen handelt, die den Bedarf überschreiten und sie steigt, prozentual ausgedrückt, in einem gewissen Verhältnis zur eingeführten Nahrungsmenge, wobei man allerdings Versuche an demselben Individuum untereinander vergleichen muß, da individuelle Momente neben vielen anderen hier nicht wiederzugebenden eine wesentliche Rolle spielen. Fortgesetzte Überernährung läßt die Stoffwechselsteigerung von Tag zu Tag größer werden, bis sich bezüglich des Eiweißes N-Gleichgewicht einstellt und bei den anderen Nahrungsstoffen zum mindesten doch ein stark verlangsamter Ansatz gegenüber dem ursprünglichen erzielt ist.

Überblickt man diese Ergebnisse, so handelt es sich hauptsächlich um 3 verschiedene Vorgänge, die die Stoffwechselsteigerung bedingen können.

1. Bei jeder Nahrungsaufnahme wird eine gewisse Energiemenge gegenüber dem Nüchternzustande nötig sein zur Aufnahme, Assimilation, Dissimilation und Ausscheidung. Es ist das schon eine Folgerung des Gesetzes von der Erhaltung der Energie, wenn die freiwerdenden Energiemengen manchmal auch so gering sein können, daß sie mit unseren Methoden nicht nachweisbar sind.

2. Eine den verschiedenen Nahrungsstoffen eigentümliche und bezüglich der 3 Nahrungsstoffe — Eiweiß, Kohlehydrate und Fette — erheblich unterschiedliche und in der vorstehend gegebenen Reihe in fallender Intensität vorhandene Stoffwechselsteigerung ist aus den zahlreichen Untersuchungen einwandfrei zu folgern.

3. Schließlich ist die Stoffwechselsteigerung nach der Nahrungszufuhr noch eine Funktion des Ernährungszustandes.

Diese Punkte muß man berücksichtigen, wenn man die im Laufe der Geschichte der Stoffwechseluntersuchungen entstandenen und auch heute noch nicht ganz beseitigten Widersprüche kritisch in Einklang zu bringen sucht.

15. Theorie der Stoffwechselsteigerung nach Nahrungszufuhr.

Jede Nahrungsaufnahme führt zu einer Erhöhung des Umsatzes durch den Kauakt; besonders bei Herbivoren kann diese Umsatzsteigerung so beträchtlich sein, daß bei gewissen Futtermitteln der Energieverbrauch des Kauens größer ist als der Brennwert der zugeführten Nahrung². Ferner ist die Arbeit des Magen- und Darmkanals und der anhängenden Drüsen zu nennen. Über die Größe ihres Umsatzes hat TANG³ Angaben gemacht. Es soll hiernach die Beteiligung der Baueingeweide, außer den Nieren, am Stoffumsatz nüchtern

¹ JAHN u. STRÖSSENREUTHER: Dtsch. Arch. Klin. Med. **159**, 152 (1928).

² Näheres im Kapitel über den Stoffwechsel von Pferd und Wiederkäuer.

³ TANG: Arch. Anat. u. Physiol. **1894**, 283.

25% betragen, bei der Tätigkeit etwa 40%. Diese Werte sind durch Bestimmung des Umsatzes vor und nach Entfernung der Eingeweide gefunden worden. Mögen diese sehr schwierigen Bestimmungen nun mehr oder weniger genau sein, ihre ungefähre Größenordnung kann kaum angezweifelt werden und zeigt, wie wesentlich der Anteil dieser Organe am Gesamtumsatz ist, jedenfalls so wesentlich, daß er bei der Gesamtbetrachtung nicht außer acht gelassen werden kann, und zwar auch nicht, wenn er im Gesamttagesumsatz als Steigerung nicht immer genügend deutlich in Erscheinung tritt. Die Diskussion um den Größenwert dieser Arbeit hat durch die Theorie der „Verdaungsarbeit“, durch die ZUNTZ¹ die stoffwechselsteigernde Wirkung der Nahrungsaufnahme erklären wollte, lange Zeit erheblich im Vordergrund gestanden. RUBNER² widerspricht der Auffassung von ZUNTZ und MERING, die ursprünglich die Stoffwechselsteigerung nach der Nahrungszufuhr im wesentlichen auf Darmarbeit zurückführt, da bei entsprechender Versuchsanordnung diese Darmarbeit in der Tagesbilanz nicht erscheine; auf der anderen Seite macht er einschränkende Zugeständnisse, indem er einen gewissen Einfluß der Drüsenarbeit anerkennt. Er fügt ferner eine Kompensationstheorie in das Gesamtbild ein, nach der eine von der Nahrung ausgehende Mehrerzeugung von Wärme für andere im Körper verlaufende Prozesse nutzbar gemacht werden kann, z. B. für die chemische Wärmeregulation. Gerade für den letzten Vorgang bringt er zahlreiche, überzeugende Beispiele. ZUNTZ und MERING¹ und ferner LÖWY³ begründeten andererseits die Bedeutung der Darmarbeit mit einer geringeren Stoffwechselsteigerung nach parenteraler Nahrungszufuhr sowie mit einer Stoffwechselzunahme durch Darmarbeit infolge Abführmittel. Hierher sind auch die Versuche von MAGNUS-LEVY zu rechnen, der Hunde mit Knochen fütterte und danach eine wesentlich größere Stoffwechselsteigerung fand, als dem Gehalt der Knochen an Eiweiß entsprechen würde. Diese Versuche haben im einzelnen der späteren Kritik nicht im völligen Umfange standgehalten. Die Stoffwechselsteigerung nach parenteraler Eiweißzufuhr ist weiter oben beschrieben worden⁴. Sie ist so groß, daß man vielfach durch parenterale Reizwirkung hervorgerufene Steigerung, jedenfalls was den N-Wechsel anbetrifft, abziehen muß.

Bei der Kritik der TANGLSchen Versuche (s. S. 55) ist zu berücksichtigen, daß TANGEL mit dem Darm auch die Leber ausgeschaltet hat. Wenn, wie wir nach neueren Versuchen von MEYERHOFF und von BORNSTEIN und RÖSE vermuten dürfen, ein mehr oder weniger großer Anteil der Stoffwechselsteigerung in der Leber ihren Sitz hat, so kann durch die Beobachtungen TANGLS eine Entscheidung der Frage nicht erreicht werden.

Wenn auch die Anschauung von ZUNTZ und MERING zur Erklärung der gesamten Stoffwechselsteigerung nach Eiweißzufuhr durchaus nicht hinreicht, so können doch auch die gegenteiligen Untersuchungen von BENEDICT und EMMES⁵, daß große Agargaben den Umsatz völlig unbeeinflusst lassen und ein gleichsinniges Resultat von GRAFE⁶, nach dem starke Diarrhöen infolge von übermäßigen Fettgaben auf den Umsatz ohne Wirkung bleiben, nicht von der völligen Bedeutungslosigkeit der Verdauungsarbeit überzeugen. Man kann sich allerdings vorstellen, daß bei Abführmitteln Bauchgrimmen und dadurch Muskelspannungen mit erhöhtem O₂-Verbrauch entstehen, wie es möglicherweise in den

¹ ZUNTZ u. v. MERING: Pflügers Arch. **15**, 634 (1877); **32**, 173 (1883).

² RUBNER: Die Gesetze des Nahrungsverbrauchs. Zitiert auf S. 28.

³ LÖWY: Pflügers Arch. **43**, 515 (1888).

⁴ Außer LEIMDÖRFER (zitiert auf S. 48) s. auch AMSTADT: Biochem. Z. **145**, 168 (1924). — ARNOLDI: Z. exper. Med. **42**, 502 (1924).

⁵ BENEDICT u. EMMES: Amer. J. Physiol. **30**, 437 (1912).

⁶ GIGON: Arch. klin. Med. **118**, 1 (1915).

Versuchen LOEWYS der Fall gewesen sein mag; bei anderen Personen könnte aber gerade nach dem Durchfall durch Erschöpfung mit Muskelereschlaffung der O_2 -Verbrauch sinken und dadurch eine „Darmarbeit“ im Stoffumsatz kompensiert werden. So sind Versuche mit Abführmitteln schwer zu beurteilen. Auch wenn BENEDICT¹ schreibt, daß bei den GIGONschen Untersuchungen über die stoffwechselenkende Wirkung von 50 g Olivenöl hierfür eine Hemmung der Darmbewegungen verantwortlich zu machen sei, so spricht dieser Schluß eigentlich mehr im Sinne von ZUNTZ als gegen ihn. Die Verwendung dieser Versuche mit Abführmitteln zur Kritik der Frage der Darmtätigkeit trägt ferner dem Umstand nicht Rechnung, daß während der Verdauungsperioden neben der mechanischen Darmarbeit noch die Arbeit der Verdauungsdrüsen zu berücksichtigen ist, über die Versuche mit Abführmitteln kaum etwas aussagen können.

Ebenso wie die eigentliche Resorptionsarbeit sicher einen — wenn auch vielleicht nur kleinen — Teil der Stoffwechselsteigerung ausmacht, ist auch der dissimilatorischen Arbeit, von der am leichtesten der Anteil der Nierenarbeit präzise gefaßt werden kann, ein Anteil bei dem Stoffwechselanstieg zuzuschreiben. SPECK² weist der Nierenarbeit quantitativ eine große Rolle zu. Weitergehende Untersuchungen von TANGEL³ lassen die Größe des Anteils der Nierenarbeit erkennen. Er untersuchte den Gasstoffwechsel vor und nach Nephrektomie und fand bei einem 6 kg schweren Hunde eine auf die Nieren zu schreibende Differenz von 7.7% des gesamten Energieumsatzes des Organismus. Gab er nach der Nierenexstirpation Eiereiweiß, Casein, Harnstoff oder Kochsalzlösung, so stieg auch dann der Gesamtstoffwechsel, und zwar nach 1–2 g Harnstoff pro Kilogramm per os und intravenös um 4–8% und nach 1 $\frac{1}{2}$ g NaCl pro Kilogramm in 5% Lösung intravenös um 15–40%. Wenn also die Nierenarbeit durchaus nicht vernachlässigt werden darf, so ist sie jedenfalls nicht der einzige Faktor beim Stoffwechselanstieg. Im übrigen liegt der höchste Punkt des O_2 -Verbrauchs sehr häufig früher, als die Ausscheidung der N-haltigen Schlacken im Urin. Zur Erklärung der Oxydationssteigerung nach Fett- und Kohlehydratzufuhr kommt die Nierenarbeit überhaupt nicht in Betracht.

Eine genauere Spezifizierung der Nierenarbeit als die der Darmarbeit ist zur Zeit nicht möglich und es seien in Analogie zu den vorher gegebenen Zahlen über die Größenordnung der Darmarbeit die entsprechenden Werte nach Bestimmungen von BARCOFT-BRODIE gegeben. Der Anteil der ruhenden Niere am Gesamtumsatz beträgt 7.1% und der arbeitenden Niere am Gesamtumsatz 21.0%⁴. Diese Werte sind aus der Messung des O_2 -Gehaltes des arteriellen und venösen Blutes der Niere und der Durchströmung gewonnen worden, den Wert für die ruhende Niere stimmt gut überein mit dem von TANGEL durch Respirationsversuche vor und nach Nierenexstirpation gefundenen Wert; die Zahlen sind deshalb augenscheinlich verhältnismäßig gut zu verwerten und zeigen, daß der Nierenarbeit doch eine nicht unerhebliche Rolle in den Gesamtumsätzen, besonders der Ausscheidung von Stoffwechselprodukten, zukommt.

Um der Geschichte der Stoffwechselphysiologie gerecht zu werden, sei erwähnt, daß ZUNTZ und mit ihm TANGEL schließlich neben der Verdauungsarbeit und der Nierenarbeit eine Beeinflussung sonstiger Organleistungen durch die in den Stoffwechsel eintretenden Nahrungsstoffe annahm.

¹ BENEDICT: Monographie S. 347. Zitiert auf S. 50.

² SPECK: Verh. d. Phys.-Ges. Berlin 10. XII. 1901. Med. Klin. 1910.

³ TANGEL: Arbeit der Nieren und spezifisch-dynamische Wirkung der Nieren. Biochem. Z. **34**, 1 (1911).

⁴ Vgl. auch neuere Bestimmungen von BORNSTEIN u. GREMELS: Pflügers Arch. **220**, 406 (1928) und von GREMELS: Klm. Wsche. **1928**, 1209.

Neuerdings sprechen übrigens LIEBESCHÜTZ-PLAUT u. SCHADOW¹ dem Verdauungskanal wieder eine Rolle bei der Stoffwechselsteigerung durch Glykokoll und Alanin zu, weil sie diese Steigerung bei intravenöser Zufuhr nicht gefunden haben. Gaben sie einem Hunde, dessen Darmnerven ¹/₂ Jahr vorher nach der Methode von LANGLEY durchgeschnitten waren, Glykokoll oder Fleisch innerlich, so war eine spezifisch-dynamische Wirkung vorhanden². Sie schließen daraus, daß die Darmnerven an der Steigerung des O₂-Verbrauchs nicht beteiligt sind.

Gegen die Anschauungen von LIEBESCHÜTZ-PLAUT u. SCHADOW brachte GRAFE³ Bedenken vor. WEISS und RAPPORT⁴ sowie KRZYWANEK⁵ fanden bei subcutaner und intravenöser Verabfolgung von Glykokoll Stoffwechselsteigerungen, ebenso NECHELES⁶ bei intravenöser und inraportaler. Wir können diese Beobachtungen an Chloralosehunden bestätigen⁷ und möchten annehmen, daß die Darmarbeit bei der spezifisch-dynamischen Wirkung des Glykokolls keine große Rolle spielt.

Zwischen der Aufnahme der Eiweiße und der Ausscheidung ihrer Stoffwechselprodukte müssen also die Vorgänge liegen, die zahlenmäßig am stärksten die Stoffwechselsteigerung nach der Nahrungszufuhr und besonders nach der Eiweißzufuhr beeinflussen. Als experimentelle Grundlage positiver Art sei neben den vorhergehenden Ausführungen, die die ungenügende Größe der Arbeit der Nahrungsaufnahme- und Ausscheidung erwiesen haben, folgendes Versuchsergebnis von CSEMA und KELEMEN⁸ gebracht. Respirationsversuche am kurarierten Hunde nach Ausschaltung des Darmtrakts — entweder durch Unterbindung der zu- und abführenden großen Gefäße oder durch Darmexstirpation, einschließlich Milz, Pankreas und zum Teil auch Nieren — zeigten Steigerung des Sauerstoffverbrauchs nach intravenöser Injektion von Harnstoff und Dextrose. Die genaueren quantitativen Angaben sind wegen derselben Einwände, die gegen die TANGLSchen Arbeiten gemacht wurden, nicht sicher genug zu verwerten.

Die spezifisch-dynamische Wirkung im engeren Sinne ist nach der ursprünglichen Definition von RUBNER der Ausdruck einer allgemeinen Protoplasmareizung. Dieses wird jetzt auch noch meist darunter verstanden, wenn man auch zugeben muß, daß häufig aus Gründen unvollkommener Erkenntnismöglichkeit jede Stoffwechselsteigerung unter diesem Begriff zusammengefaßt wird, die durch Vorgänge zwischen Resorption der Nahrungsmittel und Ausscheidung ihrer Stoffwechselprodukte veranlaßt wird.

RUBNER drückt das Zustandekommen dieser Protoplasmareizung vorsichtig dahin aus, daß vielleicht nach Zerfall der Eiweißstoffe die Verbrennung des N-freien Restes in einer zuckerähnlichen Form deren potentielle Energie freiwerden läßt. Eine Reihe späterer Autoren haben sich entweder diese Auffassung zu eigen gemacht oder sind doch nicht wesentlich von ihr abgewichen.

Wenn man in Übereinstimmung mit einigen der letztgenannten Autoren, z. B. mit TERROINE⁹, die Verbrennung des Aminosäurenrestes in Form von Zucker nicht für sicher hält und auch nicht für den wesentlichen Teil der Anschauung von RUBNER, dann ist über den inneren Vorgang der spezifisch-dynamischen Wirkung durch die RUBNERSche Ansicht verhältnismäßig wenig gesagt. Es bleibt von ihr nur die Reizwirkung irgendwelcher intermediären Pro-

¹ LIEBESCHÜTZ-PLAUT u. SCHADOW: Pflügers Arch. **214**, 537 (1926).

² LIEBESCHÜTZ-PLAUT u. SCHADOW: Pflügers Arch. **217**, 723 (1927).

³ GRAFE: Ber. Physiol. **32**, 696 (1925).

⁴ WEISS u. RAPPORT: J. of biol. Chem. **60**, 534 (1924).

⁵ KRZYWANEK: Biochem. Z. **134**, 500 (1923).

⁶ NECHELES: Chines. J. of Physiol. **1928**.

⁷ BORNSTEIN: Unveröffentlichte Versuche.

⁸ CSEMA u. KELEMEN: Biochem. Z. **66**, 63 (1914).

⁹ TERROINE: Bull. Soc. de Chim. biol. **7**, 351 (1925).

dukte der Eiweiße auf die Organe oder Zellen. Lusk¹ hat durch sehr ausgedehnte Beobachtungen versucht, den wirksamen Bestandteil der Eiweiße bzw. das ausschlaggebende Zwischenprodukt zu fassen. Er hat dabei systematisch einzelne Aminosäuren, bestimmte organische und anorganische Säuren einzeln und kombiniert in ihrer Einwirkung auf den Stoffwechsel untersucht. Im Laufe dieser Untersuchungen hat er nach Überwindung anfänglicher methodischer Schwierigkeiten und Fehler, von deren Ergebnissen abgesehen werden soll, eine nicht unerhebliche Wandlung in seiner Anschauung über das Wesen der spezifisch-dynamischen Wirkung durchgemacht. Bevor auf diese eingegangen werden soll, sei aus diesen Ergebnissen die quantitative spezifisch-dynamische Wirkung einzelner besonders wichtiger Aminosäuren kurz zusammengefaßt:

Glykokoll	45% des Brennwertes
Alanin	19% „ „
Leucin und Tyrosin	5—7% des „ „
Glutaminsäure	0% des „ „

ebenso Asparagin und Acetamid. Glycylglycin hat die gleiche Wirkung wie Glykokoll. Aus der Wirkung der genannten aktiven Monaminomonocarbonsäuren läßt sich die spezifisch-dynamische Wirkung der Gelatine und des Fleisches, nicht jedoch des Caseins und Gliadins berechnen².

Lusk fütterte ferner Phlorrhizinhunde mit Glykokoll und Alanin und zeigte, daß der aus diesen Aminosäuren gebildete Zucker quantitativ im Harn zur Ausscheidung kam. Die Stoffwechselsteigerung durch die Aminosäuren war aber die gleiche wie beim normalen Hunde. Daraus schließt Lusk, daß nicht die Verbrennung des aminofreien Restes das Wesen der spezifisch-dynamischen Wirkung ausmachen könne. Seine anfängliche Vorstellung, daß der Vorgang der Desaminierung der wesentliche Punkt der Erklärung sei, hat er später in Übereinstimmung mit den meisten anderen Autoren wieder verlassen, ebenso gab er die Vorstellung der Synthetisierung bestimmter Aminosäuren, z. B. Glykokoll, bei Verfütterung von Gemischen, die diese nicht enthalten, als Ursache der spezifisch-dynamischen Wirkung auf.

Wenn man die Ansicht von Lusk schließlich dahin ausdrücken kann, daß er sich die spezifisch-dynamische Wirkung als eine Reizwirkung der Aminosäuren vorstellt, so ist diese Darstellung doch nicht frei von Einschränkungen, besonders im Hinblick auf die prägnantere Ausdrucksweise von GRAFE, die weiter unten besprochen werden soll. Hauptsächlich aus der unregelmäßig vorhandenen oder fehlenden Summation der spezifisch-dynamischen Wirkung zweier Aminosäuren, insbesondere des Alanins und Glykokolls, ferner von Aminosäuren mit Gelatine oder Casein schließen WEISS und RAPPORT³, daß andere wichtige, bisher unbekannte Faktoren zur spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweißes beitragen. Sie fanden nämlich, daß bei gleichzeitiger Verfütterung von Glykokoll und Eiweiß (Casein, Gelatine) nur die spezifisch-dynamische Wirkung der Eiweißkörper vorhanden war, während die Wirkung des Glykokolls durch das Eiweiß zum Verschwinden gebracht wurde⁴. Lusk hatte nun in seinen ersten Versuchen angenommen, daß die Bildung N-freier Säuren aus Aminosäuren für die spezifisch-dynamische Wirkung ausschlaggebend ist, aus Glykokoll und Alanin sollten sich Glykolsäure und Milchsäure bilden, die bei der Desaminierung freigemacht

¹ Lusk: J. of biol. Chem. **12**, **13**, **15**, **20**, **21**, **36**, **40**, **49**, **58**, **60**, **66**, **69** (1912—1926). Im wesentlichen von **13** in Abständen bis **66** und seine Monographie: The Science of nutrition, Philadelphia u. London 1919.

² RAPPORT u. BEARD: J. of biol. Chem. **73**, 299 (1927).

³ WEISS u. RAPPORT: J. of biol. Chem. **60**, 534 (1924).

⁴ Über die Beziehungen des Glykokolls zu verschiedenen Fraktionen von Eiweiß-hydrolysaten s. RAPPORT u. BEARD: J. of biol. Chem. **73**, 285 (1927).

würden. Später sieht er diese Annahme nicht bestätigt, weil die Glutaminsäure keine spezifisch-dynamische Wirkung hat, trotzdem sie ebenso desaminiert wird, oder mit anderen Worten, die Desaminierung keine wesentliche Rolle spielt. Er lehnt jetzt auch die Bedeutung der Aminosäuren selbst, bevor sie dem Abbau unterliegen, ab, und zwar deswegen, weil der Teil des aufgenommenen Eiweißes, welcher, als Aminosäure resorbiert, zu neuem Körpereiß aufgebaut wird, keine spezifisch-dynamische Wirkung ausüben soll. Für diese letztere Behauptung fehlt allerdings der schlüssige Beweis; es sind vielmehr Vermutungen, die sich auf negative Ergebnisse mit gewissen Aminosäuren stützen. LUSK stellt die Übereinstimmung einzelner Untersuchungen mit GRAFE fest, weist aber besonders auf seine im Gegensatz zu GRAFE negativen Untersuchungen mit der Glutaminsäure hin und beanstandet die Ergebnisse GRAFES in diesen Versuchsreihen, wie die auch zum Teil seiner Meinung nach methodisch nicht genügend sicheren Ergebnisse. Die damals von GRAFE¹ geäußerte Ansicht, daß die spezifisch-dynamische Wirkung vorwiegend abhängig ist von der Freimachung des NH_2 -Radikals aus Aminosäuren, lehnt er ab, vorwiegend unter Hinweis auf die durchaus unterschiedlichen Wirkungen von Asparagin und Glykokoll, die wegen ihres nahezu gleichen N-Gehaltes mit 18,7% nach der GRAFESchen Auffassung eigentlich gleich stark wirken müßten.

BENEDICT² war bezüglich der genaueren Definition der Ursache der spezifisch-dynamischen Wirkung sehr zurückhaltend gewesen, hatte sich aber doch dahin ausgesprochen, daß der von den Aminosäuren verursachte Reiz durch den Säurecharakter dieser Substanzen hervorgerufen wäre, wobei er sich allgemein auf Stoffwechselsteigerungen stützt, die nach Säuerung des Organismus beobachtet wurden. Die eingehenderen Untersuchungen von LUSK in dieser Richtung haben nicht zur Annahme dieser Theorie führen können, und es ist ohne weitere Präzisierung nicht verständlich, warum derartig schwache Säuren stärker wirken sollen als z. B. verdünnte Salzsäurelösung, oder warum auf der anderen Seite die gleich schwachen Aminosäuren einen verschieden starken Reiz ausüben sollen. Wenn man also BENEDICT nicht widersprechen kann, daß die Reizstoffe Säurecharakter haben, so ist der Säurecharakter für die Größe der Wirkung aber durchaus nicht das Ausschlaggebende.

Eine Erklärung, nach der neben hormonalen Vorgängen Änderungen der Aciditätsverhältnisse des Organismus eine Rolle spielen, versucht neuerdings JAHN³.

Die schon mehrfach zitierten Versuche von GRAFE erstrecken sich ganz ähnlich wie die von LUSK, mit denen sie zeitlich vielfach zusammenfallen, auf eine große Zahl isolierter Aminosäuren, wie auch auf Gemische; und wenn er an seiner Entscheidung festhält, daß die Aminosäuren durch eine Reizwirkung bei ihrer Desaminierung einen bestimmten Einfluß auf die Stoffwechselsteigerung ausüben, so kann man ihn durch die Untersuchungen von LUSK nicht als widerlegt erachten. Insbesondere sei ausgeführt, daß die stärksten tatsächlichen Differenzen zwischen diesen beiden Forschern bestehen in den Versuchen mit Glutaminsäure und Asparagin, bei denen GRAFE im Gegensatz zu LUSK eine deutliche spezifisch-dynamische Wirkung findet. GRAFE⁴ glaubt, eine Überbrückung der Meinungsverschiedenheiten mit guten Gründen dadurch herbeizuführen, daß er auf die quantitativ unterschiedlich angelegten Versuche hinweist. Für diese

¹ GRAFE: Arch. klin. Med. **118**, 1.

² BENEDICT: Zitiert auf S. 50. Siehe die Monographie BENEDICT-CARPENTER und Dtsch. Arch. klin. Med. **110**, 54 (1913).

³ JAHN Dtsch. Arch. Klin. Med. **159**, 354 (1928).

⁴ GRAFE: Oppenheimers Handb. S. 637.

Auffassung sprechen vielleicht Untersuchungen von BURGE und NEILL¹, die parallel mit der spezifisch-dynamischen Wirkung verschiedener Eiweißkörper und verschiedener Quantitäten derselben Aminosäuren entsprechende Katalasemengen im Blut feststellten, und zwar durchaus in Übereinstimmung mit den allgemein gefundenen Stoffwechselsteigerungen nach den einzelnen Aminosäuren und bezüglich der Glutaminsäure und des Asparagins in Übereinstimmung mit der Auffassung GRAFES von den quantitativen Verhältnissen dieser beiden Aminosäuren. Die Untersuchungen von BURGE und NEILL haben übrigens, namentlich aus technischen Gründen, durchaus nicht allseitige Anerkennung gefunden.

Neuerdings macht NECHELES² auf einen bemerkenswerten Parallelismus zwischen Gerinnbarkeit des Blutes und spezifisch-dynamische Wirkung aufmerksam.

Wenn sich so aus der großen Zahl der Arbeiten über die spezifisch-dynamische Wirkung im engeren Sinne die Anschauungen von LUSK und GRAFE besonders bedeutungsvoll herauschälen, so seien diese beiden nochmals kurz dahin zusammengefaßt: LUSK kommt schließlich bei seinen Versuchen zu dem Schluß, daß die spezifisch-dynamische Wirkung von Eiweiß in einem spezifisch-chemischen Reiz des Zellprotoplasmas besteht, welcher unabhängig ist von der Oxydation des Materials, durch den dieser Reiz hervorgerufen wird. Er kann bezeichnet werden als Stoffwechsel der Aminosäurereizung³. GRAFE spricht sich positiver dahin aus, daß die Freimachung der Aminogruppen von wesentlichem Einfluß auf diese Stoffwechselsteigerung ist.

Von verschiedenen Seiten wird die Natur des Protoplasmareizes nicht in weiteren Stoffwechselprodukten, sondern in den Aminosäuren selbst gesucht. In diesem Sinne werden Versuche von SETH, NATH und LUCK⁴ gedeutet, die darauf aufmerksam machen, daß die Kurve des Aminosäuregehalts des Blutes der Kurve der spez.-dyn. Wirkung parallel läuft: noch deutlicher scheint dies aus den Beobachtungen von LIEBESCHÜTZ-PLAUT und SCHADOW⁵ hervorzugehen. Die Frage, ob die Aminosäuren selbst oder ihre Abbauprodukte wirksam sind, ist aber durch diese Versuchsanordnung nicht sicher entschieden.

Versuche an überlebenden Organen scheinen berufen, neue Gesichtspunkte für die theoretische Betrachtung zu bringen, wenn auch bisher noch nicht alle Resultate eindeutig sind. Es ergab sich in den Versuchen von BORNSTEIN und ROESE⁶, daß die künstlich durchblutete Leber nach Zugabe von Glykokoll regelmäßig einen starken Anstieg des O₂-Verbrauchs zeigte, der etwa 30% des Grundumsatzes betrug und 1–1½ Stunden anhielt. Eine ähnliche Steigerung findet sich nach Alanin. Dabei kommt es zu einer starken Desaminierung, die aber nicht immer parallel mit der Steigerung des O₂-Verbrauchs geht. Im Gegensatz dazu ist die Steigerung des Stoffwechsels in isolierten Extremitäten recht gering, häufig überhaupt nicht vorhanden; im Durchschnitt etwa 5%⁷. Wenn diese Befunde sich bestätigen könnte durch sie die Größe der spez. dyn. Wirkung nach Glykokoll kaum völlig erklärt werden: es muß mit Wahrscheinlichkeit ein Rest übrig bleiben, der entweder durch das Zusammenarbeiten ver-

¹ BURGE u. NEILL: Amer. J. Physiol. **45**, 500; **50**, 165; **78**, 133.

² NECHELES: Chin. J. of Physiol. **2**, (1927).

³ Auch dieser letzte Satz ist neuerdings unsicher geworden durch die Arbeiten der Schüler LUSEK (WEISS u. RAPPORT: Zitiert auf S. 59).

⁴ SETH, NATH und LUCK: Biochemic. J. **19**, 366 (1925).

⁵ LIEBESCHÜTZ-PLAUT und SCHADOW: Pflügers Arch. **217**, 723 (1927).

⁶ BORNSTEIN und ROESE: Dtsch. med. Wschr. 1928.

⁷ Höherer Werte haben anscheinend RAPPORT und KATZ gefunden. Amer. J. Physiol. **80** 185 (1927).

schiedener Organe entsteht, oder durch eine spezifische Reizung des Zentralnervensystems.

MANN, WILHELMJ und BOLLMANN¹ wollen am entlebten Hund eine spez.-dyn. Wirkung nach Einspritzung von Glykokoll und Alanin vermißt haben. Da die Oxydationssteigerung in der Leber selbst nach oben Gesagtem zur Erklärung der spez.-dyn. Wirkung nicht ausreicht, kann das wohl nur so möglich sein, daß in der Leber Abbauprodukte der Aminosäuren entstehen, die in anderen Organen oxydationssteigernd wirken. Nach einigen orientierenden Versuchen, die wir ausführten, scheint allerdings eine solche Fernwirkung von der Leber auf die Extremitäten nicht vorhanden zu sein.

Versuche, die spez.-dyn. Wirkung der Aminosäuren an Gewebsschnitten mit der WARBURGSchen Methode nachzuweisen, sind zuerst von MEYERHOF, LOHMANN und MEYER² angestellt worden. Eine deutliche Steigerung des O₂-Verbrauches der Leberschnitte ergaben Alanin und Asparagin, schwächer wirkten Glutaminsäure und Tyrosin, während Glykokoll so gut wie unwirksam war. O₂-Verbrauch und NH₃-Bildung waren einander proportional. Diese sehr interessanten Versuche zeigen zunächst, daß von den Gewebsschnitten ein Schluß auf das Verhalten der Leber im ganzen nicht ohne weiteres erlaubt ist, noch viel weniger auf den Gesamtorganismus. Denn schon an der künstlich durchbluteten Leber wirkt Glykokoll in hohem Maße oxydationssteigernd und ammoniakbildend. In allerjüngster Zeit sind die MEYERHOFschen Versuche in großem Maßstabe von REINWEIN³ an zahlreichen Aminosäuren weiter ausgebaut worden; er bestätigt im wesentlichen die Resultate MEYERHOFs, findet sehr in seinen Leberschnitten, daß Zusatz von NH₃ selbst eine Oxydationssteigerung nicht hervorruft, und daß ferner gewisse Aminosäuren, wie Histidin, zwar NH₃ abspalten, aber keine Oxydationssteigerung machen, wohl aber hat Histidin am ganzen Tier eine starke spez.-dyn. Wirkung. Auch hieraus geht hervor, daß die spez.-dyn. Wirkung der Aminosäuren nicht eine einfache Protoplasma-reizung sein kann, sondern daß noch komplizierte Vorgänge chemischer oder nervöser Regulation eine Rolle spielen müssen. Das Gehirn ist jedoch anscheinend nicht in größerem Umfange an der Regulation beteiligt, da nach AUB, EVERETH und FINE⁴ auch dezerebrierte Katzen nach intravenöser Glykokoll-injektion eine spez.-dyn. Wirkung in der Größenordnung bis zu 50 % des kalorischen Wertes der injizierten Aminosäuren zeigen.

Eine Reihe weiterer Theorien, die bisher eine geringere heuristische Bedeutung hatten, seien nur kurz erwähnt:

ABELINS⁵ Überlegungen sind mehr teleologischer Natur. Er sieht in der spezifisch-dynamischen Wirkung ein Regulationsmittel zur Abwehr größerer Stoffangebote, wobei es offen bleibt, warum der Organismus sich mehr der Eiweißkörper als der anderen Nahrungsmittel erwehren müßte. Für die Größe der spezifisch-dynamischen Wirkung soll mehr der allgemeine Erregungszustand des Körpers als eine Reizwirkung der einzelnen Brennstoffe verantwortlich sein, wofür sich allerdings Beispiele mit gewissen Einschränkungen anführen ließen.

In einer speziellen Form bringt OPPENHEIMER⁶ ähnliche Gedankengänge, bei denen er namentlich die Ansicht vertritt, daß Eiweiß ein minderwertiges

¹ MANN, WILHELMJ und BOLLMANN: Amer. J. Physiol. **81**, 496 (1927).

² MEYERHOF, LOHMANN und MEYER: Biochem. Z. **157**, 459 (1925).

³ REINWEIN: Dtsch. Arch. klin. Med. **160**, 278 (Juli 1928).

⁴ AUB, EVERETH und FINE: Amer. J. Physiol. **79**, 559 (1927).

⁵ ABELIN: Biochem. Z. **154**, 52 (1924).

⁶ OPPENHEIMER: Biochem. Z. **79**, 324 (1917).

Brennmaterial sei und als solches zuerst und am stärksten der Verbrennung verfallen müsse.

Fassen wir unser positives Wissen zusammen, so ist das einzig Sichere, was wir über die spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes wissen, die Tatsache ihrer Existenz und ihrer ungefähren Größe. Es ist wahrscheinlich, daß ein Teil Verdauungsarbeit ist, während ein größerer Teil auf eine spezifische Reizung aller oder einiger Gewebe zurückzuführen ist. Ob die Wirkung auf dem Eiweiß selbst oder dem Auftreten irgendwelcher Zwischenprodukte beruht, wissen wir nicht, insbesondere ist es nicht einmal völlig sichergestellt, ob die Stoffwechselsteigerung durch Aminosäuren ganz oder teilweise wesensgleich ist mit der Steigerung durch Eiweißkörper.

16. Der Stoffwechselanstieg bei länger dauernder, reichlicher Eiweißernährung.

Wenn schon alle Versuche, das Wesen der spezifisch-dynamischen Wirkung in engerem Sinne zu klären, uns bisher nicht eine klare Antwort gebracht haben, so ist die Stoffwechselsteigerung bei längerer Überernährung und speziell bei Eiweißüberernährung in ihren Einzelheiten noch weniger erfaßt. RUBNER¹ hat diese Erscheinung als sekundäre spez.-dyn. Wirkung bezeichnet und durch diesen Namen eigentlich nur ausgedrückt, daß die primäre spez.-dyn. Wirkung bei längerer Überernährung eine schrittweise Vermehrung und Steigerung erfährt, ohne damit festzulegen, daß diese Steigerung der spez.-dyn. Wirkung auf demselben ursächlichen Mechanismus beruhe. Die Beobachtungen RUBNERS aber, daß, wie oben an Beispielen erläutert wurde, die fortschreitende Umsatzsteigerung solange wächst, bis N-Gleichgewicht erreicht ist und daß gleichzeitig der gesamte ansteigende Umsatz den Ansatz täglich geringer werden läßt, bis zu verhältnismäßig geringen Werten — und zwar auch bei gemischter Kost —, läßt uns heute doch etwas tiefer in den Sinn dieser Erscheinungen hineinsehen: auf der einen Seite liegt augenscheinlich eine besondere Abwehr des Körpers gegen ein Stickstoffangebot vor, dann aber auch ganz allgemein gegen ein zu großes Massenangebot an Nahrungsstoffen überhaupt, wobei die Zeit ein wesentlicher Faktor dieser Abwehrmaßnahmen des Körpers ist. Diese Ausdrucksweise wird man als stark teleologisch bezeichnen können. Sie hat aber ihre Berechtigung, wenn man damit mehr die Bedeutung dieser Vorgänge für den Körper ganz allgemein als ihren inneren Mechanismus treffen will. Sie sagt ja schließlich auch nicht mehr, als daß der Körper durch ansteigende Verbrennungen einer unbegrenzten Massenzunahme 1. seiner organisierten Teile und 2. seiner Depots über die Größengrenzen seiner Art hinaus entgegenwirkt. Unter diesem Gesichtspunkte ist die von GRAFE² gewählte Bezeichnung „Luxuskonsumption“ als sehr glücklich zu bezeichnen. GRAFE hat nun zwar die Bedeutung der Luxuskonsumption als eine Abwehr gegen die Anhäufung von Reservestoffen, also gegen die Fettsucht, bezeichnet und in diesem Sinne mag die „Luxuskonsumption“ als *Terminus technicus* auch weiterhin verstanden werden. — der Zusammenhang kann aber im ganzen auch als ein weiterer aufgefaßt werden. So sieht ABELIN³ in der spez.-dyn. Wirkung im engeren Sinne auch einen Abwehrvorgang, ähnlich wie GRAFE es für die von ihm umschriebene Luxuskonsumption tut. Er geht sogar so weit, daß er die Bedeutung einer Reizwirkung unbekannter Art für weniger wichtig hält, als die Bedürfnislage der Zellen während des Angebots. Das bedeutet aber

¹ RUBNER: Zitiert auf S. 28. ² GRAFE: *Erg. Physiol.* **22**, Abt. 2, 85 (1922).

³ ABELIN: *Biochem. Z.* **154**, 52 (1924).

nichts anderes, als daß die ganzen bisherigen Einzelergebnisse über die spez.-dyn. Wirkung auf den Generalnerv der Abwehrreaktion des Körpers gebracht werden und der Fortschritt, den die allerdings noch nicht übereinstimmenden Ansichten der verschiedenen Forscher über den inneren Mechanismus der spez.-dyn. Wirkung gebracht haben, für weniger wesentlich erscheinen als der Sinn, den wir besonders den langfristigen Beobachtungen ohne Prüfung des Einzelergebnisses beizulegen geneigt sind. ABELINS Theorie sagt über die eigentliche Auslösung der Stoffwechselsteigerung nach der Nahrungszufuhr gar nichts und ist deshalb als Anregung zu weiterer Arbeit weniger nützlich, als die seinerzeit zuerst von RUBNER geäußerte Hypothese der spez.-dyn. Wirkung im Sinne eines unbekannten, von den Eiweißkörpern ausgehenden Reizes.

Unter dem Gesichtspunkte der Auffassung der Stoffwechselsteigerung als einer Abwehrreaktion des Körpers gegen eine Überlastung sind weiter noch einige Punkte erwähnenswert.

Es ist ganz ohne Zweifel, daß der Ausfall dieser Reaktion in hohem Maße eine Funktion der Zeit ist, denn, verteilt man eine gewisse Nahrungsmenge über eine längere Zeit, und zwar ganz gleich, ob die gesamte Nahrungsmenge für einen Tag schon oder gar für mehrere eine Überernährung darstellt, so kann man durch entsprechende Auseinanderziehung schließlich erreichen, daß diese Nahrungsmenge überhaupt keine faßbare Stoffwechselsteigerung mehr macht. Ob sie damit nun tatsächlich ganz ausbleibt, braucht gar nicht entschieden zu werden, jedenfalls kann sie quantitativ bis zu einem belanglosen Bruchteil vermindert werden. So ist also die Stoffwechselsteigerung, und zwar sowohl in Form der primären als auch der sekundären spez.-dyn. Wirkung in hohem Maße nicht nur durch die Nahrungsmenge, sondern auch durch die Zeit bedingt.

Wie weiter unten besprochen werden soll, hat reine Fettzufuhr fast keine spez.-dyn. Wirkung, auch dann nicht, wenn sie in größeren Mengen längere Zeit durchgeführt wird, obgleich sie bezüglich der Vergrößerung der Depots des Körpers eine sehr geeignete Ernährungsweise des Körpers ist. Eine Allgemeingültigkeit, daß nämlich der Körper sich gegen jede Form der Massenanhäufung in Abwehr stelle, trifft also nicht zu.

Es scheint vielmehr, als ob der Organismus in umgekehrtem Verhältnis zu der Deponierungsfähigkeit der 3 Hauptnahrungsstoffe mit Abwehr reagiere, denn es ist die spez.-dyn. Wirkung des Eiweißes am größten, der Kohlehydrate geringer und der Fette am kleinsten, während umgekehrt Vorratseiweiß nur in geringen Mengen untergebracht werden kann, Kohlehydrate in Form von Glykogen schon in erheblicherem Maße gestapelt werden können und die Fette sogar so unbegrenzt, daß die lebenswichtigen Organe der allgemeinen Fettbelastung des Körpers schließlich nicht mehr entsprechen können und somit der Fettanhäufung nur durch diesen Umstand schließlich ein Ende gesetzt wird. Man kann diese Beziehung umgekehrt auch so ausdrücken: Je stärker ein Nahrungsmittel durch spez.-dyn. Wirkung verbraucht wird, um so weniger kann es deponiert werden.

Die Stoffwechselsteigerung bei länger anhaltender Überernährung ist schließlich zum Teil noch dadurch bedingt, daß, für lange Perioden wenigstens, die Masse des Körpers eine andere wird und damit auch sich der durchschnittliche Tagesumsatz ändern muß. Selbst wenn man dem reinen Depotfett nur einen geringen eigenen Umsatz zuschreiben wollte, würde es doch als Belastung eine Rolle spielen. Die hierher gehörenden näheren quantitativen Verhältnisse gehören in das Kapitel der Mast, auf das hiermit verwiesen sei.

II. Der Stoffwechsel bei einseitiger Kohlehydrat-Diät.

1. Notwendigkeit der Kohlehydrate für das Leben.

Wenn auch die Frage der Notwendigkeit der Kohlehydrate für den Organismus zweifellos zu bejahen ist, so ist die Notwendigkeit der *Zufuhr* der Kohlehydrate nicht so einfach zu beantworten. Da wir heute genügend sicher annehmen können, daß die Kohlehydrate aus Eiweißen, aus Glycerin und möglicherweise auch aus Fettsäuren im Körper gebildet werden können, ist vielmehr die Notwendigkeit der Zufuhr in dem strikten Sinne, wie die Notwendigkeit der Zufuhr von N-haltigen Stoffen besteht, zu verneinen. Es sei nur an den Hund PFLÜGERS (s. S. 28) erinnert, der bei ausschließlicher Fleischnahrung nur Spuren Kohlehydrate zu sich nahm. Daß völliges Fehlen der Kohlehydrate in der Nahrung, besonders bei starkem Überwiegen der Fette, schließlich auch zu krankhaften Zuständen führen kann (Acidose), soll hier nur erwähnt werden unter Hinweis auf das Kapitel über Ernährung mit einseitiger Fettdiät bzw. der entsprechenden Kapitel über den intermediären Stoffwechsel in dem nächsten Bande dieses Handbuches.

Beschäftigt man sich mit dem Umsatz der Kohlehydrate, insbesondere mit ihrer bilanzmäßigen Erfassung, so sind gegenüber dem Eiweiß Verschiedenheiten festzustellen, die auf der einen Seite die Untersuchung gegenüber den Eiweißstoffwechselbestimmungen erleichtern und uns damit tiefer in das Wesen des Kohlehydratstoffwechsels hineingeführt haben; auf der anderen Seite aber auch die Beurteilung der Stoffwechselumsätze erheblich schwieriger gestalten. Durch die rasch festzustellenden und deutlichen Ausschläge sowohl des Blutzuckers, wie auch des respiratorischen Quotienten, die uns das Eintreten der Kohlehydrate aus dem Darm in die Blutbahn und von da in die Verbrennung anzeigen, können wir besser als beim Eiweiß Rückschlüsse auf die zeitlichen Verhältnisse ziehen. Über die quantitativen Vorgänge sich zu unterrichten, ist bei den Kohlehydraten aber ungleich schwieriger, da sich bei ihnen nicht ein so charakteristischer und analytisch faßbarer Bestandteil findet, wie der Stickstoff beim Eiweiß. Schwierigere indirekte Methoden, bezüglich deren auf das Kapitel der Stoffwechselmethodik am Anfang dieses Bandes verwiesen sei, können uns erst zur bilanzmäßigen Beurteilung der Kohlehydratumsätze bringen. Ein wesentlicher Unterschied gegenüber dem Eiweiß ist es aber noch, der die Beurteilung des Kohlehydratstoffwechsels schwieriger gestaltet: Eiweiß kann immer nur aus Eiweiß gebildet werden, jedenfalls in seinem N-haltigen Teile, Kohlehydrate dagegen auch aus Eiweiß und vielleicht auch aus Fett.

Wenn im übrigen im wesentlichen dieselben Momente für die Umsetzungen der Kohlehydrate im Organismus vorliegen, wie sie bei der Besprechung der Eiweiße gefunden worden sind, so ergibt sich folgende Zusammenstellung für die Herkunft und für das Schicksal der Kohlehydrate im Organismus:

- A. Herkunft der Kohlehydrate.
 1. Aufnahme der Kohlehydrate mit der Nahrung.
 2. Kohlehydratbildung aus Eiweiß.
 3. Kohlehydratbildung aus Fett.
- B. Verbrauch der Kohlehydrate im Organismus.
 1. Sofortige und vollständige Oxydation.
 2. Unvollkommene Verbrennung und Ausscheidung.
 3. Unverbrannte Ausscheidung im Urin.
 4. Aufstapelung als Glykogen.
 5. Umwandlung in Fette.
 6. Einbau in Aminosäuren und Eiweiß.
 7. Umwandlung der einfachen Zucker in andere Zuckerarten.

2. Aufnahme der Kohlehydrate mit der Nahrung.

Die Kohlehydrate, die in der Nahrung aufgenommen werden, sind meist Di- und Polysaccharide. Die einfachen Zucker spielen in der Nahrung keine so wesentliche Rolle, sie sind aber für die Forschung von hoher Bedeutung und werden in den folgenden Ausführungen deswegen eine besondere Rolle spielen. Für die Betrachtung ist die Beurteilung der Vorgänge bei den einfachen Zuckern sehr wesentlich und denen der Polysaccharide, die praktisch eine größere Rolle spielen, fast gleichzusetzen, weil meist nur zeitliche Unterschiede bestehen, die sich aus der gegenüber den einfachen Zuckern etwas verlangsamten Resorption und Spaltung ergeben. Unter den einfachen Zuckern ist praktisch der wichtigste der Traubenzucker, während der praktisch weniger wichtige, im Körper und im Urin selten und nur in geringen Mengen festgestellte Fruchtzucker wegen seiner Bedeutung für die Forschung auch der Erwähnung wert ist. Die Bedeutung der Galaktose im ersten Lebensjahr des Säugetieres ist noch recht unvollkommen bekannt, obgleich dieser Zucker die Hauptform der Kohlehydrataufnahme in dieser Zeit darstellt.

Die Aufnahme der Zucker geschieht im Vergleich zu den anderen Nahrungstoffen außerordentlich rasch, und neben vielen anderen Autoren, deren Ergebnisse zusammengestellt sind bei MACLEOD¹, STAUB², FRANK und MEHLHORN³, haben wir⁴ die Blutzuckersteigerung nach peroraler Aufnahme schon nach 5 Minuten feststellen können.

Bei diesem schnellen Übergang der Kohlehydrate ins Blut ist es nicht verwunderlich, daß Kohlehydrate intravenös nicht wesentlich anders zur Verbrennung gelangen, als wenn sie per os gegeben werden. Dies gilt für Dextrose und Lävulose ebenso wie für Galaktose und Maltose⁵. Vielleicht gelangt beim Menschen Traubenzucker intravenös nach einer etwas kleineren Latenzzeit zur Verbrennung, als wenn man ihn per os gibt⁶. Aber auch ein Polysaccharid wie lösliche Stärke, die langsam in die Venen infundiert wird, wird nach VERZAR⁷, wie man aus dem Verhalten des respiratorischen Quotienten schließen kann, nach einer Latenzzeit von einer halben Stunde verbrannt.

3. Kohlehydratbildung aus Eiweiß und Fetten:

Zur Orientierung über die quantitativen Verhältnisse sind in dem vorhergehenden Abschnitte über die einseitige Eiweißernährung verschiedene Beispiele der Zuckerbildung aus Eiweißstoffen gebracht. Sie kommt hauptsächlich in Frage bei absoluter oder relativer Kohlehydratkarenz und gleichzeitiger, einseitiger oder stark überschießender Eiweißernährung. Der Ernährungszustand sowie auch der Zustand der Glykogenspeicher spielt hierbei eine wesentliche Rolle, wie er in gleicher Weise für die Zeit und den Umfang der Kohlehydratverbrennungen von Einfluß ist (s. weiter unten).

Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen können folgende Körper Zucker (+) oder keinen Zucker (—) geben (MAGNUS-LEVY⁸).

Glykokoll	+	Glykolsäure	—	Glyoxylsäure	—	Essigsäure	—
Alanin	+	Milchsäure	—	Brenztraubensäure	+	Propionsäure	+
Prolin	+	α -Oxyvaleriansäure	—	Valeriansäure	—		
Valin	—	α -Oxyisovaleriansäure	+	Isovaleriansäure	—		

¹ MACLEOD: Physiologic. Rev. **1**, 208.

² STAUB: Arch. klin. Med. **91**, 44.

³ FRANK u. MEHLHORN: Jb. Kinderheilk. **91**, 81.

⁴ BORNSTEIN u. HOLM: Biochem. Z. **130**, 209 (1922).

⁵ BÜRGER: Biochem. Z. **124**, 1 (1921).

⁶ SCHIRLITZ: Biochem. Z. **183**, 40 (1927).

⁷ VERZAR: Biochem. Z. **34**, 66 (1911).

⁸ MAGNUS-LEVY: In Oppenheimers Handb. **8**, 383.

Leucin	—	α -Oxyisocaprinsäure	—	Isocaprinsäure	+
Asparaginsäure	·	Äpfelsäure	·	Bernsteinsäure	—
Glutaminsäure	+	Oxyglutarsäure	+	Glutarsäure	—

Über die Verhältnisse der Zuckerbildung aus Fett sind wir weniger gut orientiert als aus Eiweiß. Wir wissen nur, daß das Glycerin der Fette annähernd vollständig in Zucker übergeführt werden kann. Von den niederen Fettsäuren bilden diejenigen mit ungerader Anzahl von C-Atomen verhältnismäßig leicht Zucker (Propionsäure, Valeriansäure usw.), während die mit gerader C-Zahl (Essigsäure, Buttersäure, Caprinsäure) anscheinend nicht oder nur in sehr beschränktem Umfange Zuckerbildner sind. Dennoch spricht manches für die Möglichkeit, daß aus den höheren Fettsäuren mit gerader C-Zahl Zucker gebildet werden kann¹. Sichere Beweise, etwa wie für die Zuckerbildung aus Eiweiß oder für die Fettbildung aus Kohlehydraten, besitzen wir jedoch nicht.

4. Vollständige Oxydation.

Die meisten der gebräuchlichen Kohlehydrate bewirken schon sehr bald nach ihrer Zufuhr eine Steigerung des R.-Q. und zeigen damit ihre Verbrennung an. Die normale Verbrennung des Traubenzuckers wie auch der meisten anderen Zucker ist eine vollständige bis zu den Endprodukten Wasser und Kohlensäure. In diesen Fällen ist eine bilanzmäßige Erfassung der Kohlehydratumsetzungen in weitgehendem Maße möglich. Nach eigenen Untersuchungen² sind die Verbrennungszeiten für die verschiedenen Zuckerarten aber unterschiedliche und auch der Umfang der Verbrennung ist nicht der gleiche. Nach der peroralen Zufuhr von Traubenzucker steigt der Blutzucker beim Menschen sofort an, während der R.-Q. erst 30–40 Minuten später die beginnende Verbrennung deutlich werden läßt (s. Abb. 1). Auch intraperitoneal gegebener Traubenzucker verbrennt bei der Maus, wie

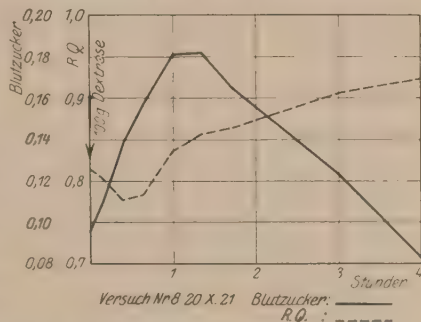


Abb. 1. Respiratorischer Quotient und Blutzucker beim Menschen nach Zufuhr von 100 g Traubenzucker. (Nach BORNSTEIN u. HOLM, Biochem. Z. **130**, 216 (1922).)

LESSER³ fand, nicht sofort, sondern erst nach einer Latenz von etwa einer Stunde. Ganz im Gegensatz dazu beginnt die Verbrennung der Lävulose sehr bald nach der Zufuhr. Der R.-Q. nähert sich bei diesen Verbrennungen allmählich dem Werte von 1,0, d. h. es findet schließlich eine fast ausschließliche Verbrennung von Kohlehydraten statt, sofern nicht besondere Umstände, die noch zu besprechen sein werden, durch Überführung von Kohlehydraten in Fette oder auch Eiweiß beteiligt sind. Vorhergehende Kost ist für den Anstieg des Blutzuckers von Bedeutung, indem kohlehydratreiche Kost am Vor-

¹ Die für die Zuckerbildung aus Fett sprechenden Gesichtspunkte sind zusammengestellt bei GERMUNDEN: *Erg. Physiol.* **1923**. Neuerdings stellte in einem gewissen Gegensatz dazu KOJIMA (Biochem. Z. **191**, 31 (1928) an Philorhizintieren fest, daß Fettzufuhr die Bildung von Zucker aus Eiweiß verhindert.

² BORNSTEIN u. HOLM: Biochem. Z. **130**, 209 (1922). HOLM: Z. exper. Med. **37**, 43 (1923).

³ Ähnliche Untersuchungen ohne Berücksichtigung des Blutzuckers schon bei DUBIG, TOEGL u. BIEZINA: Biochem. Z. **50**, 329 (1923).

⁴ LESSER: Biochem. Z. **153**, 42 (1924).

tage eine geringere alimentäre Glykämie am Versuchstage bewirkt, als sie nach Fett-Eiweiß-Kost am Vortage festgestellt werden kann (s. S. 31). Dagegen haben sich bezüglich des zeitlichen Einsetzens und des Umfangs der Verbrennungen Unterschiede nur nach sehr langdauerndem Hunger finden lassen.

Milchzucker bewirkt nur eine Blutzuckersteigerung und im Vergleich zu den beiden anderen Zuckern eine recht mäßige Vermehrung der Kohlehydratverbrennungen, die erst nach 1 Stunde einsetzen.

Die meisten anderen Autoren haben bezüglich der Verbrennung der einfachen Zucker dieselben Feststellungen gemacht. Aus der Fülle der Literaturangabe sei hier eine Zusammenstellung von MAGNUS-LEVY¹ gebracht:

Der R.-Q. betrug beim Menschen:

		vorher		nach						
			1	2	3	4	5	6	7	
85	Weißbrot . . .	0,71	0,79	0,84	0,86	0,75				
295	„ . . .	0,72	0,82	—	0,86	0,90	—	0,90	0,87	
155	Rohrzucker . .	0,77	0,91	0,91	0,92	0,92	0,98	0,82		

beim Hund:

		vorher						nach					
		1	2	3	4	5	6	7	8	9—12	13—16	20—23	
300 Reis		0,74	0,90	0,87	0,97	0,99	0,95	0,99	0,99	0,97	0,92	0,85—0,93	0,80—0,81
+ 30 Zucker													

Diese Versuche von MAGNUS-LEVY zeigen besonders deutlich, daß sich der erhöhte R.-Q. um so länger auf seiner Höhe hält, je größer die genossene Kohlehydratmenge ist. Das Nachklingen der Erhöhung des R.-Q. infolge vorwiegender Kohlehydraternährung haben wir in unseren Selbstversuchen (BORNSTEIN und HOLM²) bei der Nüchternbestimmung am Morgen ebenfalls feststellen können. Wurden am Vortage vorwiegend K.H. genossen, so war der Nüchtern-R.-Q. 0,887 bis 0,903, während er nach vorwiegender Fett-Eiweißdiät am nächsten Morgen 0,778 bis maximal 0,844 betrug. Gleichsinnige Beobachtungen liegen vor z. B. von ROLLY³ an Hunden 24 Stunden nach der letzten Fütterung und namentliche von SCHLOSSMANN und MÜRSCHHÄUSER⁴ die 3 Hunde 16 Tage hungern ließen, dann mit verschiedener Kost zum alten Gewicht aufütterten und nach 24stündigem Hungern folgende R.-Q. bestimmten:

Fetthund: R.-Q.	0,656—0,726
Reishund: R.-Q.	0,796—0,892
Fleischhund: R.-Q.	0,759—0,793

GIGON⁵ stellte den Anstieg des R.-Q. nach 100 g Dextrose vorwiegend in der 3. Stunde fest. Unsere eigenen Untersuchungen hierüber sind, wie oben gesagt, gleichsinnig. Besonders zu erwähnen ist, daß der Anstieg des Blutzuckers und des R.-Q. bei Traubenzucker nicht parallel gehen und offenbar nicht direkt voneinander abhängig sind. Als Regel gilt, das der Blutzuckeranstieg zuerst erfolgt, und daß die Traubenzuckerverbrennung meist erst auf der Höhe ist, wenn der Blutzucker schon wieder niedrig geworden ist.

¹ MAGNUS-LEVY: Pflügers Arch. **55**, 1 (1893).

² BORNSTEIN u. HOLM; Zitiert auf S. 66.

³ ROLLY: Z. exper. Med. **26**, 69.

⁴ SCHLOSSMANN u. MÜRSCHHÄUSER: Biochem. Z. **53**, 265 (1913).

⁵ GIGON: Pflügers Arch. **140**, 509.

Im ganzen ist jedenfalls festzustellen, daß die K.H. sehr bald und meist recht umfangreich zur Verbrennung kommen.

5. Unvollständige Oxydation.

Unter den Produkten der unvollkommenen Verbrennung der Kohlehydrate findet sich im Urin nur die Glykuronsäure. Ihre Menge ist so gering, daß sie für die Stoffwechselbilanz nicht in Betracht kommt, sie beträgt etwa 0,004 g in 100 cem Urin¹, das wären weniger als 0.1 g in der Tagesmenge unter normalen Bedingungen.

6. Unverbrannte Ausscheidung im Urin.

Schon normalerweise findet sich im Urin eine geringe Menge unverbrannten Zuckers, dessen Menge sich unter diesen Umständen beim Menschen zwischen $1\frac{1}{3}$ — $1\frac{1}{2}$ g bewegt. Die Ausscheidungs menge ist im wesentlichen unabhängig von der Art der Ernährung, wenn es sich nicht um plötzliche Überlastung des Organismus mit K.H. handelt. Hier machen die stärkste Ausscheidung die rasch resorbierbaren K.H., im ganzen bewegen sich aber die Zahlen nur um wenige Gramm. Für Rohrzucker² und Traubenzucker³ sind folgende von der Aufnahmemenge abhängige Ausscheidungszahlen angegeben worden:

nach	50	150	250	g Rohrzucker
	0,1	0,85	1,81	g Zucker
nach	100	150	200	250 g Traubenzucker
	0,0	0,15	0,26	0,52 g

Für die Zuckerausscheidung nach Zufuhr verschiedener Zuckerarten ist für gleiche Ausscheidung mehr erforderlich:

Stärke > Dextrin und Maltose > Glucose > Fructose.

Für die bilanzmäßige Stoffwechselbetrachtung bei Zufuhr großer Zuckermengen kommt diese Ausscheidung immerhin schon in Betracht.

7. Aufstapelung als Glykogen.

Die Aufstapelung des Zuckers als Glykogen spielt quantitativ eine erhebliche Rolle. Der Glykogengehalt eines größeren Tieres kann 1–2% des Körpergewichts ausmachen und kann unter besonderen Bedingungen sogar bis zu 3,6% gesteigert werden⁴. Daß das Glykogen seine Herkunft nicht nur aus Zuckern hat, sondern auch aus Eiweiß und vielleicht auch aus Fetten gebildet werden kann, ist gelegentlich der Entstehung des Zuckers aus diesen Nahrungsstoffen bereits erwähnt. Die Glykogenstapelung findet in der Leber und in den Muskeln statt, und man kann ganz grob sagen, jedenfalls für kurzfristige Versuche bei normal genährten Versuchsindividuen, daß der Überschuß zum großen Teil als Glykogen abgelagert wird, wenn die Zuckerzufuhr aus dem Darm den Bedarf in der Zeiteinheit beträchtlich übersteigt. — Den oben gegebenen maximalen Glykogenmengen stehen die minimalen Mengen gegenüber, die man durch Hunger und Muskelarbeit erzielen kann. Auf diese Weise fand KÜLZ⁵ in 4 Reihen folgende Ergebnisse:

¹ MAYER, P. u. C. NEUBERG: Hoppe-Seylers Z. **29**, 256 (1900).

² WORM-MÜLLER: Pflügers Arch. **34**, 570 (1884).

³ VON NOORDEN: Die Zuckerkrankheit, 3. Aufl.

⁴ SCHÖNDORFF: Pflügers Arch. **99**, 191 (1903).

⁵ KÜLZ: In Festschrift f. LUDWIG. Marburg 1890.

	1	2	3	4
in Leber	0,16%	0,05%	0,68%	Spuren
„ Herz	0,62%	0,14%	—	—
„ Muskel	0,17%	0,03%	0,22%	0,11%
im ganzen Tier . .	0,116%	0,02%	0,163%	0,066%

Noch größer und gleichmäßiger ist die Glykogenverarmung, die man durch Strychnin und Phlorrhizin erhalten kann.

Wenn man von besonderen medikamentösen Einwirkungen absieht, so ist es außerordentlich schwer, den Körper ganz glykogenfrei zu machen, auch hält dieser Zustand selbst bei Hunger nach Aufhören der glykogenfreimachenden Einwirkungen nur ganz kurze Zeit an. Hierbei sei auf die bei der einseitigen Eiweißernährung wiedergegebenen Versuche verwiesen (s. S. 43).

Das Maximum der Glykogenspeicherung nach Kohlehydratzufuhr wird im allgemeinen in der Leber in der 12. bis 20. Stunde, in der Muskulatur eher später erreicht¹. Man hat das späte Maximum der Stapelung nach K.H.-Zufuhr mehr oder weniger überzeugend dadurch zu erklären versucht, daß die vorwiegende K.H.-Verbrennung erst in den späteren Stunden nachläßt.

Auch nach Eiweißmast kann die Glykogenstapelung erheblich sein — bis zu 6% in der Leber —, fällt allerdings bei fortgesetzter Eiweißmast schließlich ab².

8. Umwandlung in Fette.

Während die Glykogenstapelung nach oben sehr bald begrenzt ist, sind die quantitativen Verhältnisse für den Übergang von K.H. in Fette durchaus andere. Das zur Mastung bestgeeignete Tier ist das Schwein und bei diesem hat man ganz erhebliche, aus K.H.-Fütterung stammende Fettansätze beobachten können³. Hierüber geben folgende Beispiele Auskunft; es handelt sich dabei um Versuche im PETTENKOFERSchen Respirationsapparat, bei denen die Kohlenstoffbilanzen positiv waren; der im Körper angesetzte Kohlenstoff wurde als Fett berechnet:

Wachsendes Schwein bei Reismästung (Versuch von SOXLETH):

in 82 Tagen angesetzt	22,2 kg Fett
davon aus Futterfett maximal . .	0,34 „ „
„ „ Eiweiß	3,69 „ „
	<u>18,2 kg oder pro Tag 222 g Fett aus K.H.</u>

Die Einzelheiten der Berechnung zeigt das folgende Versuchsbeispiel (Versuch von MEISSL):

70 kg schweres Schwein mit täglicher Zufuhr von 2 kg Reis

Einnahme	785,8 g C
in den Exkreten	<u>446,6 „</u>
im Körper	339,2 „
in Eiweiß angesetzt	<u>25,91 „</u>
in Fett angesetzt	<u>313,29 „ = 409,5 g Fett angesetzt</u>
aus Futterfett	12,7 g „
aus Eiweiß maximal	<u>33,0 „</u>
aus Kohlehydrat minimal	363,8 g

¹ HERGENHAHN: Z. Biol. **27**, 215 (1890). — OTT: Dtsch. Arch. klin. Med. **71**, 261 (1901).

² PELÜGER u. JUNKERSDORFF: Pflügers Arch. **131**, 201 (1900). — JUNKERSDORFF: Ebenda **192**, 305 (1921).

³ WEISKE u. WILDT: Z. Biol. **10**, 1 (1874). — MEISSL: Z. Biol. **22**, 63 (1886).

Nach diesen Berechnungen der Autoren ist über die Hälfte des Energiegehaltes des resorbierten Futters in Fett angesetzt worden und etwa 90% davon entstammen der verfütterten Stärke.

Etwas später wurde die Fettbildung aus Kohlehydraten beim Fleischfresser festgestellt¹, und auch am Menschen ist die Fettbildung aus K.H. nachgewiesen worden und zwar durch Gaswechselversuche, bei denen der R.-Q. einige Stunden nach reichlicher K.H.-Zufuhr auf über 1,0 anstieg².

Für die bilanzmäßige Betrachtung des K.H.-Stoffwechsels, besonders über längere Fristen, bedeutet der Übergang der K.H. in Fette ganz außerordentlich viel.

9. Übergang von Kohlehydraten in Aminosäuren und Eiweiß.

In Durchblutungsversuchen an der Leber haben EMBDEN und SCHMITZ³ erwiesen, daß aus NH_3 und Zuckerderivaten (z. B. Milchsäure) Alanin entstehen kann. Ob im Gesamtorganismus Ähnliches vor sich gehen kann und gegebenenfalls in welchem Umfange, wissen wir nicht sicher. Es werden in diesem Sinne Versuche von MAGNUS-LEVY⁴ und von RINGER⁵ angeführt, die zeigten, daß nach Verfütterung von Benzoesäure im Harn mehr Hippursäure ausgeschieden wird, als Glykokoll im umgesetzten Eiweiß enthalten sein könnte. Daß K.H. in diesem Falle sich mit NH_3 verbunden haben könnten, erscheint recht wahrscheinlich. Die Tatsache, daß man bei K.H.-reicher Diät die geringste Eiweißzersetzung bekommt, erklärt sich nach THOMAS und CATHCART ebenfalls am leichtesten, unter der Annahme des Einbaues von K.H. in Eiweißmoleküle (s. S. 88).

10. Einordnung der Kohlehydrate im Gesamtstoffwechsel.

Da eine reine K.H.-Ernährung für längere Zeit nicht möglich ist, handelt es sich bei den hierhergehörigen Versuchen entweder um kurzfristige Untersuchungen, oder, bei längeren Beobachtungszeiten, um K.H.-Diäten, denen zum mindesten etwas Eiweiß zugesetzt ist. Wie in der Einleitung dieses Abschnittes betont ist, ist die Bedeutung der K.H. für den Organismus nicht nur eine energetische, sondern auch eine stoffliche.

Wenn in den oben gegebenen Beispielen die Verbrennung der K.H. aus dem Ansteigen des R.-Q. geschlossen wurde, so kann man ohne weiteres auch noch den Schluß aus diesem R.-Q.-Anstieg ziehen, daß mit der zunehmenden K.H.-Verbrennung die anderen Nahrungsstoffe, und zwar vorwiegend das Fett, aus der Verbrennung verdrängt werden. Wie verhält es sich nun mit den K.H. in ihrer Stellung zu den anderen Nahrungsmitteln? Hierüber gibt folgende schematische Aufstellung einen ungefähren Überblick:

1. Reihe der stofflichen Notwendigkeit:	Eiweiß > K.H. > Fett
2. „ „ Bevorzugung im Stoffwechsel:	Eiweiß > K.H. > Fett
3. „ „ spezifisch-dynamischen Wirkung:	Eiweiß > K.H. > Fett
4. „ „ Deponierungsfähigkeit ⁶ :	Eiweiß < K.H. < Fett

¹ RUBNER: Z. Biol. **22**, 272 (1886).

² Zum Beispiel BAUMGART u. STEINER: Dtsch. Arch. klin. Med. **134**, 241 (1920) und viele andere.

³ EMBDEN u. SCHMITZ: Biochem. Z. **29**, 423 (1910).

⁴ MAGNUS-LEVY: Biochem. Z. **6**, 523 (1907).

⁵ RINGER: J. of biol. Chem. **10**, 327 (1911).

⁶ Im Organismus eines gut genährten Mannes von 70 kg Gewicht findet sich ungefähr an Reserven:

500 g Vorratseiweiß
1400 g Glykogen
6000 g Fett

Überall stehen die K.H. in der Mitte. Während Punkt 1 und 4 in den vorhergehenden Abschnitten ihre Besprechung gefunden haben und mehr von stofflichem Interesse sind, interessieren uns in den folgenden Abschnitten die Punkte 2 und 3, bei denen die energetische Betrachtung im Vordergrund steht.

11. Die Bevorzugung der K.H. im Stoffwechsel

vor den Fetten geht, wie bereits erwähnt, aus dem Anstieg des R.-Q. ebenso hervor, wie auch den wechselnden Aufstapelungsverhältnissen des Zuckers als Glykogen. Bei geringem Glykogenvorrat wird ein beträchtlicher Teil des zugeführten Zuckers nicht unmittelbar verbrannt, sondern wird für spätere Anforderungen — insbesondere für die Muskelleistung — als Glykogen vorläufig deponiert (JOHANNSSON¹, BORNSTEIN, GRIESBACH und HOLM²). Diese aufgestapelten Glykogenmengen sind aber außerordentlich labil und werden auf entsprechende Anforderung sehr rasch wieder abgegeben. Ein Gleichgewicht der K.H. in dem Sinne, wie man bei den Eiweißen von einem Stickstoffgleichgewicht spricht, kennt man nicht, und es ist auch wegen der oben geschilderten Verhältnisse des Übergangs der K.H. in Fett nicht möglich. Es gibt nur insofern ein energetisches Gleichgewicht, das man durch K.H.-Zufuhr erzielen kann, als man nach Deckung des minimalen N-Gleichgewichts durch Eiweißzufuhr das Gesamtbedürfnis des Körpers durch K.H. befriedigen kann.

In welchem Umfange quantitativ die K.H. vor den Fetten verbrannt werden, darüber unterrichtet uns folgende Tabelle nach BENEDICTSchen Versuchen im Respirationcolorimeter, bei denen gleichzeitig O₂-Verbrauch, R.-Q. und Wärme-
produktion bestimmt wurden:

Nr. des Vers.	Kost (resorb.) g		Umsatz: g		Wärmewert: Cal	
	Fett	Kohlehydr.	Fett	Kohlehydr.	ber.	gef.
56	334	434	341	428	5141	5284
57	78	983	99	1010	5459	5435
58	26	245	78	237	1893	1904
60	49	345	45	325	2147	2228
61	157	366	147	643	4463	4565
62	110	711	135	761	4752	4821
63	294	308	341	311	4931	4890
64	360	322	491	551	7185	7137
65	28	382	156	118	2541	2453
66	28	317	103	227	2462	2471
67	27	366	101	338	2728	2689

Die berechneten und gefundenen Wärmewerte stimmen recht gut überein, woraus man tatsächlich auf die Richtigkeit der Berechnung der K.H.-Verbrennung aus dem R.-Q. schließen kann. Es handelt sich nun allerdings nicht darum, daß die K.H. vollkommen und als Ganzes verbrennen, ehe wieder eine gewisse Fettverbrennung einsetzt, vielmehr handelt es sich um ein durchschnittliches Überwiegen der K.H. in der Verbrennung, welche manchmal von einer Überführung von K.H. in Glykogen oder in Fett und auch von einer gewissen Verbrennung des Körperfetts begleitet wird. Die hierfür maßgebenden Verhältnisse sind in den vorhergehenden Abschnitten besprochen worden. Ist die Nahrung kalorisch unzureichend, so werden im allgemeinen zuerst die K.H.-Speicher mehr oder weniger entleert und erst später das Fett angegriffen

¹ JOHANNSSON: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **21**, 1 (1908).

² BORNSTEIN, GRIESBACH u. HOLM: Z. exper. Med. **43**, 399 (1924).

(s. z. B. Vers. 61 der Tabelle). Doch kann es auch unter Umständen vorkommen, daß, wie in den Versuchen 65 und 66 ein Teil der K.H. deponiert und statt dessen Körperfett verbrannt wird. Bei der Bevorzugung der K.H. vor den Fetten handelt es sich also um eine Erscheinung, welche von Massenwirkungen und von den Ernährungsverhältnissen des Körpers weitgehend bestimmt wird.

12. Die spezifisch-dynamische Wirkung der K.H.

Die spez.-dyn. Wirkung der K.H. ist in dem vorhergehenden Abschnitt der spez.-dyn. Eiweißwirkung schon gestreift worden. Einen Überblick über die quantitativen Verhältnisse gibt die nachfolgende Tabelle von Versuchen von PETTENKOFER und VOIT¹ am Hunde mit PFLÜGERSchen Korrekturen:

Nr.	Nahrung			Zersetzt			Gesamtstoffwechsel ²	
	N g	Fett g	K.H. g	N-Abgabe g	Fett ³ g	K.H. g	Cal	pro kg
1	0	—	—	7,3	101	—	1153	36,4
2	0	16,9	379	7,2	—39	379	1393	42,9
3	17,0	—	—	20,4	59	—	1094	34,2
4	17,0	10,2	167	19,3	—15	167	1113	36,9
5	17,0	4,6	182	18,3	— 6	182	1113	37,1
6	17,0	10,3	167	18,0	— 3	167	1150	38,7
7	51,0	—	—	51,0	22	—	1554	46,5
8	51,0	17,5	172	50,0	13	172	2159	68,8
9	61,2	—	—	59,7	30	—	1851	55,8
10	61,2	26,5	379	50,0	—86	379	2087	62,3

Nach den Versuchen 1 und 2 ist der Stoffwechsel nach Zufuhr von K.H. (mit nur sehr wenig Fett) 17% größer als beim Hunger. Bei Zufuhr wechselnder Fleischmengen von 500, 1500 und 1800 g ist die Stoffwechselsteigerung durch die K.H.-Zulage 12%, 48% und 12%. Bei den Versuchen mit den größeren Mengen handelt es sich schon um beträchtliche Überernährungen. Nebenbei sei auf die stickstoffsparende Wirkung der K.H. hingewiesen.

Über die Beziehungen des Überschusses der Nahrungsstoffe zu dem Stoffwechselanstieg gibt folgende Zusammenstellung von RUBNER⁴ einen Überblick.

Zufuhr	Warmebedarf	Wärmewert der Zufuhr	Zersetzung in Cal	Die Zufuhr übersteigt d. Bedarf	Die Zersetzung steigt um	Von dem Überschuß wird zersetzt
Kohlehydrat	953	1446	982	52%	+3,0%	5,7%

Hierbei handelt es sich um eine Zufuhr, die den Bedarf um 52% überschreitet. Die Werte von RUBNER bewegen sich bei derartigen Überschüssen um Stoffwechselsteigerungen von 4–6%, und die Werte fast aller anderen Autoren für derartige Überschüsse liegen bei den meisten Monosacchariden in denselben Grenzen.

Kleine Dosen von Kohlehydraten, etwa $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ g pro Kilogramm Körpergewicht, bleiben ohne Wirkung. So ließ bei dem Hunde LUSK⁵ 8 g Traubenzucker den Umsatz unbeeinflusst; BORNSTEIN und LOEWY⁶, die 7 Stunden lang stündlich 25 g Rohrzucker in Selbstversuchen nahmen, konnten wohl eine Erhöhung des R.-Q., jedoch keine Änderung des Calorienumsatzes finden.

¹ PETTENKOFER u. VOIT: Z. Biol. **9**, 435 (1873).

² Ein —-Zeichen bedeutet, daß Fett im Körper angesetzt worden ist.

³ 1 g N = 26,0 Cal; 1 g Fett = 9,46 Cal; 1 g K.H. = 4,1 Cal.

⁴ RUBNER: S. 73. Zitiert auf S. 28. ⁵ LUSK: J. of biol. Chem. **13**, 27 (1913).

⁶ BORNSTEIN u. LOEWY: Biochem. Z. **191**, 271 (1927).

Während über die Wirkung kleiner und mittlerer Dosen also ziemliche Übereinstimmung besteht, lauten die Angaben über große Dosen verschieden. LUSK¹ findet, daß von einer gewissen Grenze an weitere Zulage von K.H. den Calorienumsatz nur wenig oder gar nicht erhöht. HÁRI² gibt im Gegensatz dazu an, daß große Dosen gerade besonders große Umsatzsteigerungen bewirken.

	Spez.-dyn. Wirkung in % der zugeführten K.H.-Calorien	
	Mensch	Hund
Stärke	9,25%	
Fruchtzucker	6,53%	7,80%
Rohrzucker	6,2%	
Malzzucker	5,50%	6,54%
Traubenzucker	4,25%	4,58%
Milchzucker	1,15%	

Auf Veranlassung von BORNSTEIN haben SCHIRLITZ³ und SCHMUTZLER⁴ die spez.-dyn. Wirkung verschiedener Kohlehydrate miteinander verglichen; sie geben aus eigenen Ergebnissen im Vergleich zu den Angaben der Literatur folgende Zusammenstellung:

SCHIRLITZ hat bei diesen Untersuchungen den Zusammenhang von Blutzuckeranstieg, Anstieg des Gesamtumsatzes und Anstieg des R.-Q. geprüft.

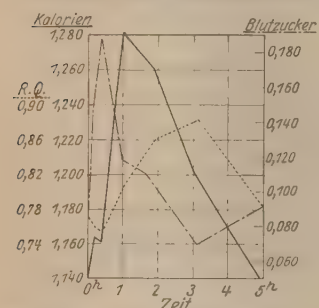


Abb. 2. Nach SCHIRLITZ, Biochem. Z. 183, 23 (1927).

Als Beispiel seiner Ergebnisse sei folgende Kurve wiedergegeben. Es handelt sich dabei um Versuche, bei denen 100 g Traubenzucker zugeführt wurden. Die Kurve zeigt, daß der Blutzuckeranstieg zuerst stattfindet, ferner daß die spez.-dyn. Wirkung meist früher liegt als die K.H.-Verbrennung. Den geringsten Mehrverbrauch verursacht Milchzucker, dann Traubenzucker, Maltose, Rohrzucker, Lävulose, am wirksamsten ist die Stärke. Da die spez.-dyn. Wirkung meist früher einsetzt als die Verbrennung, ist ein direkter Zusammenhang zwischen Verbrennung und Stoffwechselanstieg nicht anzunehmen, ebenso wie die Verbrennung nicht unmittelbar abhängig ist vom Verlauf der Blutzuckerkurve. (Vgl. S. 67.)

In den meisten Versuchen besteht eine Parallelität zwischen Höhe des Blutzuckeranstiegs und Größe der Verbrennung nicht, so daß ein direkter Gewebereiz durch den Blutzucker als Ursache der spez.-dyn. Wirkung ausgeschlossen werden kann.

Über die spez.-dyn. Wirkung parenteral zugeführten Zuckers ist eine Einigung bisher nicht erzielt. ZUNTZ und MERING⁵ fanden keine Steigerung bei intravenöser Verabfolgung, ebensowenig LESSER bei intraperitonealer⁶. Wohl aber fand BÜRGER⁷ im ZUNTZschen Institut eine deutliche spez.-dyn. Wirkung verschiedener intravenös gegebener Kohlehydrate.

Über das Wesen der spez.-dyn. Wirkung der K.H. sind verschiedene Theorien aufgestellt worden. Die Ansicht RUBNERS, daß die Umsatzsteigerung nach Rohrzucker durch seine Überführung in Dextrose zurückzuführen sei, steht nicht mehr zur Diskussion, seit man weiß, daß Dextrose ebenfalls den Umsatz erhöht. Eine eigentümliche Theorie rührt von LUSK her. Er hat mit FISHER und WISHART⁸ gefunden, daß durch Dextrose eine Verdünnung des Blutes

¹ LUSK: Zitiert auf S. 73. ² HÁRI: Biochem. Z. 44, 66 (1912).

³ SCHIRLITZ: Biochem. Z. 183, 23 (1927). ⁴ SCHMUTZLER: Unveröffentlichte Versuche.

⁵ ZUNTZ u. v. MERING: Pflügers Arch. 15, 32. ⁶ LESSER: Biochem. Z. 153, 44 (1924).

⁷ BÜRGER: Biochem. Z. 124, 1 (1921).

⁸ FISHER u. WISHART: J. of biol. Chem. 13, 49 (1912).

(gemessen am Hämoglobingehalt) entsteht; er ist der Ansicht, daß diese Plethora eine eigenartige Stoffwechselveränderung bewirkt, indem die größere Menge des verdünnten Blutes eine größere Menge Zucker zu den Zellen führt.

ABELIN¹ hatte gefunden, daß die spez.-dyn. Wirkung nicht nur von Eiweiß, sondern auch von K.H. durch Schilddrüsenfütterung verstärkt wird. Er meint, daß die Wirkung der spez.-dyn. Wirkung in höherem Maße von der Reaktionsfähigkeit des Organismus als von der Natur der zugeführten Nährstoffe abhängt (s. S. 63). Seine Angaben, daß durch Zufuhr von Phosphaten Verbrennung und spez.-dyn. Wirkung der K.H. und Eiweißkörper weitgehend beeinflußt wird, ist von SCHMUTZLER² widerlegt worden.

PARNAS, ROSENBLÜTH und WAGNER³ untersuchten ein Kind mit einem Blutzucker von 0.04%, das eine insuffiziente Leber hatte. Nach 30 g Traubenzucker fanden sie bei diesem Kinde einen Anstieg des O₂-Verbrauchs von nur 1%. Sie ziehen durch komplizierte Überlegungen daraus den Schluß, daß die spez.-dyn. Wirkung der K.H. auf Ablagerung von Glykogen zu beziehen ist. Da die geringen Zuckermengen, die sie benutzten, auch an normalen Menschen häufig ohne Wirkung sind (s. S. 73), so sind ihre Überlegungen gegenstandslos. Es werden also genau wie bei den Eiweißen auch bei den K.H. viele Erklärungsmöglichkeiten vertreten, und das, was bei den Eiweißen bezüglich der Wertung gesagt ist, gilt auch hier.

Nur insofern ist ein Unterschied festzustellen, als, wie noch erwähnt werden soll, man auch anscheinend eine Pentose mit negativer spez.-dyn. Wirkung festgestellt hat. SCHIROKISCH⁴ fand nämlich nach Arabinose eine Senkung von 3–6%. Gab er die Arabinose einem Hunde, der seine normale Nahrung verdaute, so ergab sich gar eine Senkung von 20%. Es findet also ein Aufheben der spez.-dyn. Wirkung von Nährstoffen durch andere Nährstoffe statt, was uns heute nicht mehr so aus dem Bereich unserer sonstigen Kenntnisse zu fallen scheint, wie zur Zeit der Versuche SCHIROKISCHS; denn ähnliche Erscheinungen haben wir auf dem Gebiete der Eiweißkörper durch WEISS und RAPPORT kennengelernt (s. S. 59). Umgekehrt liegt der Fall bei folgender von BORNSTEIN und AD. LOEWY⁵ sowie von LUSK⁶ angestellten Beobachtung: Alkohol selbst hat keine spez.-dyn. Wirkung; er kann aber die spez.-dyn. Wirkung des Rohrzuckers erhöhen. Auch hier ist also, wie bei den Eiweißkörpern, keine der aufgestellten Theorien imstande, die beobachteten Tatsachen zu erklären.

Es scheint uns aber, wie wir abschließend erwähnen möchten, der Fall der K.H. besonders geeignet, die Rolle der Verdauungsarbeit und der spez.-dyn. Wirkung im engeren Sinne etwas mehr zu präzisieren. LUSK⁶ hatte am phlorrhizindiabetischen Hunde gefunden, daß auch die Zufuhr von 70 g Zucker, die unverändert im Urin ausgeschieden wurden, keine Erhöhung des Grundumsatzes bewirkten. Da nach LUSK aber Glykokoll und Alanin am phlorrhizindiabetischen Hunde eine normale Wirkung haben, trotzdem dabei die Aminosäuren quantitativ in Zucker umgewandelt und ausgeschieden werden, so zeigen diese Versuche zunächst, daß die Stoffwechselsteigerung nach Traubenzucker und nach Aminosäuren nicht wesensgleich sind. Ferner geht aus ihnen hervor, daß die Wirkung des Traubenzuckers nicht an den Transport des Zuckers durch den Organismus, sondern an seine Oxydation geknüpft ist. Die Versuche, die SCHIRLITZ⁷ in

¹ MIYAZAKI u. ABELIN: *Biochem. Z.* **149**, 109 (1924).

² SCHMUTZLER: *Biochem. Z.* **1928**.

³ PARNAS, ROSENBLÜTH u. WAGNER: *Z. exper. Med.* **38**, 445 (1923).

⁴ SCHIROKISCH: *Biochem. Z.* **55**, 370 (1913).

⁵ BORNSTEIN u. LOEWY: *Biochem. Z.* **191**, 271 (1927).

⁶ LUSK: *J. of biol. Chem.* **13**, 27, 1913.

⁷ SCHIRLITZ: *Biochem. Z.* **183**, 23 (1927).

unserem Institut ausführte, zeigen, daß die spez.-dyn. Wirkung auch nicht mit der Verbrennung der K.H. zusammenfällt; sie muß also an die Verbreitung der Oxydation oder an Speichervorgänge geknüpft sein.

Wenn man nach den Phloridzinversuchen von LUSK für Traubenzucker annehmen muß, daß die „Verdaunungsarbeit“ — d. h. die Arbeit für mechanische Beförderung und Resorption der Zuckerlösung — so gering ist, daß durch sie der Grundumsatz nicht merklich beeinflußt wird, so scheint es sich doch nicht für alle K.H. so zu verhalten. Nach den Versuchen aller Autoren, die sich damit beschäftigt haben, ist die spez.-dyn. Wirkung der Stärke wesentlich größer als die des Traubenzuckers (siehe insbesondere SCHIRLITZ¹).

Die Stärke wird nun über Maltose in Traubenzucker verwandelt und kommt als solche zur Resorption, kann also während und nach der Resorption nur die spez.-dyn. Wirkung des Traubenzuckers haben. Die Differenz kann kaum anders als durch Vorgänge vor der Resorption, also durch Verdauungsarbeit erklärt werden. Auch wenn man annehmen würde, daß kleine Mengen Maltose resorbiert würden, würde das nichts ändern, da auch die spez.-dyn. Wirkung der Maltose kleiner ist als die der Stärke.

13. Wirkung längerer einseitiger K.H.-Ernährung.

GRAFE² hat Menschen, Schweine und Hunde längere Zeit intensiv mit K.H. ohne Eiweiß überernährt und hat dabei nicht nur keinen Gewichtsansatz, sondern sogar Gewichtsverlust festgestellt. Die Beobachtung von Gewicht, N-Stoffwechsel, Wasserbilanz und Wärmeproduktion (in meist 20stündigen Respirationsversuchen) ergab zwar, ähnlich wie bei der Eiweißüberernährung, eine fortlaufende Steigerung der Oxydation, ein Stoffansatz von erheblichem Umfang war aber doch zu errechnen. Die Steigerung der Oxydationen betrug beim Schwein maximal 60%, entsprechend etwa der Hälfte des Calorienüberschusses, beim Hunde gingen die Zahlen bis 33% hinauf. Beim Menschen waren die Werte am niedrigsten, die Dauer des Versuchs aber auch am kürzesten. Die mangelnde Gewichtszunahme erklärt sich daraus, daß die Reservestoffe fast immer trocken angesetzt wurden. Zulagen von Eiweiß zu den großen K.H.-Mengen verwandelten die stark negative Wasserbilanz in eine deutlich positive, während die Intensität der Verbrennungen annähernd die gleiche blieb, dagegen bei einem Hunde vielleicht die Fettbildung aus Zucker begünstigt wurde.

GIGON³ fütterte Hunde, Kaninchen, Tauben und Ziegen neben ihrer gewöhnlichen oder Standarddiät mit erheblichen K.H.-Mengen. Er stellte durchweg gleichbleibendes oder gar fallendes Gewicht fest, bei Kaninchen und Tauben trat nach kürzerer oder längerer Zeit der Tod ein, die Ziege wurde sehr bald muskelschwach und zeigte später fast glykogenfreie Leber und Muskeln. Sonst war pathologisch-anatomisch nie etwas zu finden. Er nimmt an, daß Säuerung des Organismus hierbei eine Rolle spielt. Im gleichen Sinne sprechen Untersuchungen von TANJI⁴ am Menschen, Hunden und Kaninchen, bei denen nach längerer Reisfütterung eine relative Vermehrung der Ammoniakausscheidung im Urin auf Grund einer Blutalkalescenzabnahme im Organismus zustande kam.

Im ganzen haben einseitige K.H.-Ernährungen Giftwirkungen zur Folge, insbesondere anscheinend durch Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts und des Wasserhaushalts.

¹ SCHIRLITZ: Zitert auf S. 75.

² GRAFE: Dtsch. Arch. klin. Med. **113**, 1.

³ GIGON: Z. exper. Med. **40**, 1.

⁴ TANJI: Dtsch. Arch. klin. Med. **116**, 92.

III. Der Stoffwechsel bei einseitiger Fettdiät.

Eine reine einseitige Ernährung mit Fetten ist nicht möglich, weil das Stickstoffbedürfnis des Körpers immer eine gewisse Eiweißzufuhr verlangt. Aber auch wenn dieses gedeckt ist, führt eine fast einseitige Fetternährung schließlich zu krankhaften Zuständen insofern, als hierbei eine Säuerung des Körpers zustande kommt. Ohne auf die Einzelheiten dieser Acidose einzugehen, sei doch gesagt, daß es sich dabei hauptsächlich um die sog. Acetonkörper handelt, als deren Muttersubstanzen nur die Fette und gewisse Aminosäuren in Betracht kommen. Durch Zulagen von K.H., ganz gleich, ob diese nun aus dem Körper stammen oder mit der Nahrung aufgenommen werden, wird die Acidosis bekämpft bzw. vermieden.

Eine Notwendigkeit der Fettzufuhr für das Leben ist weder in dem strikten Sinne des Eiweißes noch in dem Sinne, wie er bei den K.H. besprochen worden ist, vorhanden. Irgendwelche bestimmte Organleistungen, die an Fettverbrennungen geknüpft sind oder das Fett bei ihrer Arbeit bevorzugen, kennen wir nicht. Höchstens könnte man sagen, daß durch einseitige Ernährung mit K.H. Darmstörungen entstehen.

Bezüglich der Methodik der bilanzmäßigen Untersuchungen des Fettstoffwechsels sowie auch der Verfolgung ihrer einzelnen Verbrauchs- oder Umsetzungsphasen sind die Bedingungen insofern noch ungünstiger als bei den K.H., als das Auftreten des Fettes im Blut nach der Zufuhr nicht so rasch und einfach erfaßt werden kann, und als auch das zugeführte Fett wegen seiner weiter unten zu besprechenden Stellung zu den den andern Hauptnahrungsstoffen nicht so rasche Beeinflussungen des R.-Q. hervorruft.

Bezüglich des Schicksals des in den Körper aufgenommenen Fettes, soweit es seine Bedeutung für die stoffliche und energetische Beurteilung angeht, können wir der bei den K.H. gegebenen Einteilung folgen.

1. Aufnahme der Fette mit der Nahrung.

Die in der Nahrung aufgenommenen Fette sind durchaus nicht immer identisch mit dem im Körper zu findenden Fett, welches allerdings unter sich auch verschiedene chemische und physikalische Abweichungen zeigt. Diese chemischen Unterschiede sind für die uns hier interessierenden Fragen deswegen ziemlich bedeutungslos, weil die Erforschung des energetischen Stoffwechsels bei den Fetten bisher nicht in dem Umfange mit den chemischen Bausteinen zusammenhängt, wie es mit den Aminosäuren beim Eiweiß und den verschiedenen einfachen Zuckern bei den K.H. der Fall ist. Als Beispiel für die hier vorliegenden Verhältnisse sei folgende Beobachtung von J. MUNK gebracht: ein mit 800 g Fleisch und 70 g Fett ins N-Gleichgewicht gebrachter Hund blieb in diesem Gleichgewicht, wenn er ihm statt des Fettes die aus 70 g Fett freigemachten Fettsäuren gab, also den Glycerinanteil nicht mit verfütterte. Da das Glycerin nur die halbe Verbrennungswärme des Fettes hat und nur 9% des Gesamtfettes ausmacht, leuchtet diese Beobachtung rein quantitativ ein. Im übrigen kann das Glycerin durchaus seinem Brennwert entsprechend für die Fettsäuren eintreten und auch quantitativ die gleiche stickstoffsparende Wirkung ausüben.

2. Die Bildung von Fett aus Eiweiß.

Alle Methoden, die Bildung von Fett aus Eiweiß einwandfrei nachzuweisen, haben bisher nicht zu einem Ergebnis geführt. Die Schwierigkeit eines derartigen

Beweises liegt wahrscheinlich in der Eigenart der hierzu nötigen Versuchsbedingungen. Prinzipiell ist aber die Fettentstehung aus Eiweiß durchaus zuzugeben, da K.H. aus Eiweiß entstehen und diese in großen Mengen in Fett übergeführt werden können.

3. Die Bildung von Fett aus Kohlehydraten

ist in dem vorhergehenden Kapitel eingehend mit quantitativen Angaben besprochen worden, worauf hier Bezug genommen werden kann. Es handelt sich hierbei um ganz bedeutende Quantitäten.

4. Die Oxydation der Fette im Organismus

tritt nur unter bestimmten Bedingungen in größerem Umfange ein, insofern als das Fett vorzüglich dann in einem erheblichen Maße zum Stoffwechsel herangezogen wird, als dieser nicht durch die beiden andern Hauptnahrungsmittel (Eiweiß und K.H.) bestritten wird. Daß dieses keine quantitativ strenge Regel ist, ist in den entsprechenden vorhergehenden Kapiteln besprochen worden. Die Verbrennung des mit der Nahrung aufgenommenen Fettes beginnt erst nach etwa 2—3 Stunden, weil erst dann die Resorption einen gewissen Umfang angenommen hat.

Die unvollkommene Verbrennung und Ausscheidung der Fette findet nur unter pathologischen Bedingungen und im wesentlichen in Form der bereits oben bei der Acidose genannten Acetonkörper und einiger anderer niedriger Fettsäuren statt. Die hierfür maßgebenden Umstände sind oben erwähnt. Wichtig für das Verständnis ist die Entdeckung GRIESBACHS¹, daß die Verbrennung des Fettes bis Aceton in der Leber, die weitere Verbrennung in der Muskulatur vor sich geht.

5. Die unverbrannte Ausscheidung der Fette im Urin

ist quantitativ wenig wichtig und kommt, abgesehen von ganz geringen Spuren, nur bei bestimmten schwereren Erkrankungen vor.

6. Die Aufstapelung der Fette.

Sie spielt quantitativ für den ganzen Fettstoffwechsel eine große Rolle. Das aufgestapelte Fett besteht nicht nur aus dem Nahrungsfett, sondern hat zu erheblichem Teil seine Quellen auch in den Kohlehydraten. Daß der Fettansatz also nicht einfach als ein aus dem Nahrungsfett stammender Gewinn betrachtet werden kann, ist in dem Kapitel der einseitigen K.H.-Ernährung zur Genüge besprochen. Das Fett ist die quantitativ bedeutungsvollste Depotform potentieller Energie im Organismus. So kann es bei mangelnder Zufuhr von K.H. zu 90% die Quelle der Umsetzungen bilden. Seine Eigenschaft als Energiequelle im Falle des Hungers geht nun aber nicht so weit, daß es vollständig aus dem Körper verschwindet, ehe der Tod eintritt, vielmehr ist durch zahlreiche Untersuchungen festgestellt worden, daß Reste immer noch zu finden sind. Näheres im Abschnitt über Hungerstoffwechsel.

7. Die Umwandlung der Fette in Kohlehydrate

kann wahrscheinlich, wie vorher bei den K.H. schon besprochen worden ist, je nach dem Bedürfnis, in gewissem Maße stattfinden. Über den Umfang dieses

¹ GRIESBACH: Z. exper. Med. **59**, 123 (1928).

Prozesses wissen wir nichts Sicheres. Wenn man die Beobachtung, daß Muskelarbeit nach KROGH und LINDHARD¹ um 11% weniger ökonomisch durch Fette als durch K.H. geleistet werden soll², darauf zurückführt, daß Fette erst in K.H. umgewandelt werden müssen, ehe sie vom Muskel verwendet werden, so tritt dieser Prozeß in sehr beträchtlichem Maße in Erscheinung. Es könnten dann die Leistungen der K.H. zum mindesten auf diesem indirekten Wege von den Fetten vollkommen ersetzt werden. Allerdings ist die Diskussion darüber, ob die Fette bei diesen Vorgängen erst vollständig in Zucker umgewandelt werden müssen³, oder ob hier Regenerationsprodukte der Fette, die nicht als K.H. im engeren Sinne anzusprechen sind, entstehen, noch nicht abgeschlossen.

Die Umwandlung von Fetten in Eiweiß kommt nicht sehr in Betracht, wie auch die Umwandlung von Fett bestimmter Zusammensetzung in andere Fette anscheinend keine große Rolle spielt.

8. Die Einordnung der Fette im Gesamtstoffwechsel.

Die Einordnung der Fette im Gesamtstoffwechsel ist in dem vorhergehenden Kapitel der einseitigen K.H.-Ernährung durch eine schematische Darstellung veranschaulicht worden (s. S. 71). Zusammenfassend ist sie kurz dahin zu charakterisieren, daß das Fett am wenigsten spezifische Organaufgaben im Stoffwechsel hat, daß es im größten Umfange deponierungsfähig ist, daß es im Stoffwechsel am wenigsten bevorzugt wird und daß seine spez.-dyn. Wirkung die geringste ist. Für die energetische Betrachtung interessieren hier noch die quantitativen Verhältnisse, nach denen das Fett zur Verbrennung bei Anwesenheit anderer Nährstoffe herangezogen wird. Danach ist es nicht so, daß bei Anwesenheit kalorisch ausreichender K.H.-Mengen überhaupt kein Fett verbraucht wird, man kann vielmehr die K.H.-Verbrennung als eine weitaus überwiegende, nicht aber als eine ausschließliche bezeichnen. Erst bei großen K.H.-Überschüssen wird das Fett ganz aus dem Stoffwechsel verdrängt. Es steigt dann häufig der respiratorische Quotient über eins, und es wird Fett aus K.H. gebildet. Man kann in diesem Falle annehmen, daß überhaupt kein Fett verbrannt wird. Es wäre aber auch möglich, daß etwas Fett verbrannt wird, und dafür eine entsprechend größere Menge Fett aus K.H. neu gebildet wird. Über diese Frage, die mehr in das Gebiet des intermediären Stoffwechsels gehört, vermögen Bilanzversuche keine Auskunft zu erteilen.

Schließlich sei erwähnt, daß die Sparwirkung der Fette für den Eiweißumsatz geringer ist, als bei den K.H. Bezüglich der näheren Verhältnisse sei auf das Kapitel des Eiweißminimums verwiesen.

9. Die spezifisch-dynamische Wirkung.

Der Wert der spez.-dyn. Wirkung der Fette beträgt nach den ziemlich übereinstimmenden Untersuchungen der verschiedensten Autoren (RUBNER, MAGNUS-LEVY, LUSK, BENEDICT und CARPENTER) nur $2\frac{1}{2}$ –4% des Brennwertes der Zufuhr. In länger dauernden Beobachtungen ist ein derartig geringer Anstieg naturgemäß nicht immer festzustellen. Der Stoffwechsel steigt dabei langsam an, erreicht etwa 6 Stunden nach der Fettmahlzeit sein Maximum und ist erst nach etwa 12 Stunden wieder auf dem Nuchternwert angelangt⁴. Das Maximum der spez.-dyn. Wirkung fällt mit dem

¹ KROGH u. LINDHARD: *Biochemic. J.* **14**, 290 (1920).

² Versuche, die er teilweise deutet, bringt LUSK: *Medicine* **1**, 336 (1922).

³ GEELMUYDEN: *Erg. Physiol.* **21**, 274 (1923).

⁴ Siehe z. B. MÜRLIN u. LUSK: *J. of biol. Chem.* **22**, 15 (1915).

maximalen Fettgehalt im Blute zusammen. Wenn die obengenannten, von vielen übereinstimmend gegebenen Steigerungen von $2\frac{1}{2}$ —4% als Regel angenommen werden können, so müssen wir wegen ihrer theoretischen Bedeutung doch etwas näher auf andere Versuche eingehen, welche eine Senkung des Umsatzes nach Fettzufuhr festgestellt haben.

Nach Zufuhr von 400 g Butter auf einmal beobachtete GRAFE¹ eine Senkung der Kohlensäure um 10% und des Sauerstoffverbrauchs um 6%. Die starken Fettstühle und das Krankheitsgefühl lassen an toxische, mit dem Problem nicht unmittelbar zusammenhängende Einwirkungen denken. KORAEN² stellte nach verhältnismäßig geringen Fettmengen beim Menschen ein Sinken der Kohlensäureproduktion in der 3. Stunde bis zu 8% fest. Es handelte sich hier um Stundenversuche. Diese Versuche beweisen nichts, da durch Sinken des respiratorischen Quotienten eine verminderte CO₂-Produktion bei gleichbleibender, ja, bei steigender Calorienproduktion veranlaßt sein kann. RUBNER³ hatte in Ganztagsversuchen in einer Reihe bei einer Fettzufuhr, die den Energiebedarf um 61% überschritt, folgende Senkung:

Hungertag	955 Cal
Fetttag	914 Cal
Hungertag	956 Cal

GIGON⁴ stellte in Versuchen am ZUNTZ-GEPPERTSchen Respirationsapparat Abnahmen um 3 bzw. 1% fest. BENEDICT und CARPENTER⁵ bemängelten an GIGONschen Versuchen die zu lange vorherliegende Bestimmung des Nüchternwertes. MELLY und v. RÖTH⁶ machten Versuche an curarisierten, künstlich beatmeten Hunden und stellten nach Zufuhr größerer Mengen von Fett Umsatzsteigerungen von 4—6% fest, während bei kleineren Fettmengen anfangs eine Umsatzsenkung von 2—6%, und erst nach der 4. Stunde häufig wieder Anstieg von 1—4% stattfand. Sie diskutierten hiernach die Möglichkeit zweier „Prinzipien“: ein umsatzhemmendes, das rasch zur Wirkung kommt und von der Menge des resorbierten Fettes unabhängig ist, und ein umsatzsteigerndes, das mit der Menge des resorbieren Fettes wächst und lange anhält. Diese Autoren sind der Ansicht, daß, solange Art und Größe der umsatzhemmenden Wirkung unbekannt sei, es illusorisch sei, die spez.-dyn. Wirkung der Fette ermitteln zu wollen.

Eine sekundäre spez.-dyn. Wirkung der Fette ist gar nicht oder kaum vorhanden.

10. Längere einseitige Fettüberernährung.

GRAFE⁷ führte während 3—5 Wochen Versuche mit starker Fettüberernährung an Hunden durch. Dabei zeigte sich, daß die spez.-dyn. Wirkung des Fettes etwas stärker ausfällt als gewöhnlich (12%), daß aber ein stufenweises Ansteigen der Wärmeproduktion wie bei den Eiweißkörpern nicht stattfand, wobei allerdings zu bedenken ist, daß der Überschuß an Eiweiß viel größer war als hier an Fett.

¹ GRAFE: Dtsch. Arch. klin. Med. **118**, 1 (1915).

² KORAEN: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **11**, 176 (1901).

³ RUBNER: S. 51. Zitiert auf S. 28.

⁴ GIGON: Pflügers Arch. **140**, 1 (1911).

⁵ BENEDICT u. CARPENTER: Carnegie-Inst. Washington Publ. Nr. **261**, 264 (1918).

⁶ MELLY u. v. RÖTH: Biochem. Z. **154**, 127 (1927).

⁷ GRAFE: Dtsch. Arch. klin. Med. **143**, 350.

IV. Der Stoffwechsel bei normaler Ernährung.

An eine normale Ernährung sind die Anforderungen zu stellen, daß sie in stofflicher wie auch in energetischer Beziehung den Ansprüchen des Körpers genügt. Wenn man von den Bedürfnissen des Wasserhaushalts und des Mineralstoffwechsels sowie von den Vitaminen absieht, sind die stofflichen Eigenschaften, die man von einer solchen Nahrung verlangen muß, dahin zusammenzufassen, daß als erste Forderung der Eiweißbedarf des Körpers gedeckt sein muß und daß darüber hinaus, was Fett und K.H. anlangt, die Nahrung nicht zu einseitig zusammengesetzt sein darf. Den energetischen Anforderungen des Körpers genügt eine normale Ernährung dann, wenn durch sie der durchschnittliche Umsatz des Körpers so gedeckt ist, daß Einnahmen und Ausgaben sich die Wage halten.

Die Zusammensetzung der Kost ist beim Menschen in der Regel eine gemischte, bei der das Eiweiß etwa 16% des Gesamtwärmewertes der Nahrung beträgt. Die beiden andern Komponenten, Kohlehydrate und Fett, werden in wechselndem Verhältnis je nach dem persönlichen „Geschmack“ eingenommen, wobei letzterer in weitgehendem Maße von klimatischen, wirtschaftlichen und Rasseeigentümlichkeiten abhängig ist. Während der Anteil des Eiweißes für die Gesamtumsetzungen von deutlichem Einfluß ist, haben die beiden andern Nahrungsmittel bei Verschiebung ihres Anteils an der Gesamtkost keinen so wesentlichen Einfluß.

Da nun in der Normalkost des Menschen der energetische Anteil des Eiweißes im allgemeinen verhältnismäßig gering ist, wird man bei einer Nahrung, die gerade hinreichend ist, um den Bedarf des Körpers zu decken, beim ruhenden Menschen nur einen verhältnismäßig geringen Unterschied pro Kilogramm und Tag im Energiestoffwechsel feststellen können zwischen einem Hungertage und einem mit normaler Ernährung. So hat z. B. TIGERSTEDT¹ die Versuche von MAGNUS-LEVY durchgerechnet auf die Wirkung, welche eine aus den 3 Nahrungsmitteln zusammengesetzte Kost auf den Gesamttagumsatz haben würde: Wie in einem früheren Kapitel näher ausgeführt, erhöhen 210 g Speck oder Butter von rund 1600 Cal während 8 Stunden den Stoffwechsel um rund 8%, auf 24 Stunden verteilt, also um 2,67%. 345 g Brot = etwa 656 Cal erhöhen für 10 Stunden um 8%, und da der Tagesbedarf des ruhenden Menschen an Kohlehydraten etwa das Doppelte beträgt, so würde sich eine Tageserhebung um 6,67% ergeben. Die dem Tagesbedarf ungefähr entsprechende Fleischmenge von 310 g = 90 g Eiweiß, macht für 8 Stunden eine Steigerung um 16% oder für 24 Stunden um 5,33%. Kombiniert man hiernach eine dem Bedarf des leicht arbeitenden Menschen entsprechende Diät aus 90 g Eiweiß, 172 g Fett und 320 Kohlehydraten mit einem Caloriengehalt von 3281, so würde der Energiestoffwechsel also um $2,67 + 6,67 + 5,33\% = 14,67\%$ ansteigen. Ein von MAGNUS-LEVY angestellter Versuch mit gemischter Kost stimmt hiermit nahe überein, denn er ergab eine Steigerung von etwa 12%.

Entsprechende Versuche von KORAEN² ergaben Stoffwechselsteigerungen um 7,3%. RUBNER³ veranschlagt die Stoffwechselsteigerung durch eine übliche gemischte Kost (15,7% Eiweiß, 16,6% Fett, 67,7% K.H.) auf 7,8% für den Tag.

RUBNER gibt weiter nach seinen Untersuchungen die durchschnittliche Zusammensetzung der Kost prozentual auf je 100 Cal folgendermaßen an:

¹ TIGERSTEDT: Oppenheimers Handb. d. Biochemie **6**, 532 (1926).

² KORAEN: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **11**, 178 (1900).

³ RUBNER: Gesetze des Energieverbrauches **1902**, 415.

1. Bei wenig Arbeitsleistung und bei den gutsituierten Klassen finden sich		
19,2 Cal in Eiweiß,	29,8 Cal in Fett,	51,0 Cal in K.H.
2. Beim Arbeiter		
16,7 Cal in Eiweiß,	16,3 Cal in Fett,	66,9 Cal in K.H.
3. In extremen Fällen		
8,3 Cal in Eiweiß,	38,7 Cal in Fett,	52,8 Cal in K.H.

Es berechnet sich für diese 3 Kostsorten ein Wärmezuwachs von

1. = 12,7%, 2. = 11,1%, 3. = 10,5%.

Es zeigt sich hiernach also, daß die Zunahme der Wärmewerte im Rahmen der üblichen gemischten Kostformen sehr nahe beieinander liegen.

Etwas niedrigere Werte, als RUBNER, finden BENEDICT und CARPENTER¹, indem sie nach gemischter Nahrung, die den Energieumsatz vollständig decken kann, eine Steigerung gegenüber dem entsprechenden Hungerumsatz von 6,5% durchschnittlich feststellten.

Die vorher gebrachten Berechnungen können, da sie Beobachtungen über kürzere Perioden und zum Teil auch mit geringeren oder größeren Nahrungsmengen auf den 24-Stundenumsatz und normale Kostmasse umrechneten, nur als ungefähre Anhalt für die Beteiligung der einzelnen Nahrungsstoffe an der Umsatzsteigerung angesprochen werden. Ferner hatten sie zur Voraussetzung, daß sich die stoffwechselsteigernde Wirkung der verschiedenen Nahrungsmittel addiert. Über die additive Wärmesteigerung der verschiedenen Nahrungsmittel in gemischter Kost liegen verhältnismäßig wenige Untersuchungen vor; es ist aber nach den Ergebnissen von RUBNER², GIGON³ sowie von LUSK⁴ wahrscheinlich, daß die Wärmesteigerungen der einzelnen Nahrungsmittel in gemischter Kost häufig sich addieren, besonders wenn die Zusammensetzung der Nahrung von der gewöhnlichen nicht allzusehr abweicht. Daß aber ein additives Verhalten nicht immer streng innegehalten wird, daß sogar gelegentlich sehr viel größere oder kleinere Stoffwechselsteigerungen als berechnet gefunden werden, ist in früheren Kapiteln an mehreren Beispielen gezeigt worden. So erklärt es sich, daß die Berechnungen und Beobachtungen sich nicht immer völlig decken.

Von Bedeutung in der Beurteilung ist ferner, daß in allen vorhergehenden Versuchen es sich um solche handelte, bei denen die Nahrungszufuhr ungefähr dem Bedarf entsprach. Die Verhältnisse verschieben sich aber ganz erheblich bei überschüssiger Kost. Wie im einzelnen bei den einseitigen Diäten besprochen ist, steigt der Wärmezuwachs mit steigender Kostmenge. Am deutlichsten ist dieses Verhältnis beim Eiweiß; es ist auch bei den Kohlehydraten deutlich, jedoch nicht in dem Maße; am wenigsten ist die Abhängigkeit bei den Fetten ausgesprochen, während auch hier größere Mengen einen größeren Wärmezuwachs als kleinere zur Folge haben. Mit der Zunahme der einzelnen Komponenten einer gemischten Kost steigt auch hier die Zunahme der Wärmebildung.

Als Beispiele seien hier noch einige Calorimeterversuche von BENEDICT und CARPENTER¹ angeführt.

Nahrung	Beobachtungsdauer Stunden	Zeit der vermehrten Verbrennung Stunden	Brennwert Cal	Verbrennungsvermehrung Cal
Abendessen	5	4	1731	77
schweres Abendessen . . .	20 ¹ / ₄	19 ¹ / ₄	3442	334
„ „ . . .	16	14 ¹ / ₂	2364	281

¹ BENEDICT u. CARPENTER: Nahrungsaufnahme und Energieumsatz. Washington 1918.

² RUBNER: Zitiert auf S. 28. ³ GIGON: Pflügers Arch. **140**, 1 (1911).

⁴ LUSK: The elements of the science of nutrition. Philadelphia u. London 1919.

Ebenso erhebliche Steigerungen finden sich unter Versuchen von PETTENKOFER und VOIT¹, in denen der Stoffwechsel bei einer durchschnittlichen Zufuhr von 63,6 Cal pro Kilogramm Körpergewicht auf 39,9 Cal pro Kilogramm stieg, während er bei mäßiger Nahrungszufuhr nur 36,3 Cal ausmachte.

Bei der Berechnung der Stoffwechselsteigerung durch Nahrungsgemische hat man vielfach Annäherungszahlen angewandt. Sie gelten nur bei mittlerem Ernährungszustande, bei Nahrungsgemischen, die nicht allzuweit von einer natürlichen Zusammensetzung abweichen und bei Nahrungsmengen, die den Bedarf nicht wesentlich überschreiten. Sie haben zur Voraussetzung, daß Nahrungsmittel sich in ihrer spez.-dyn. Wirkung addieren, was, wie wir gesehen, nur innerhalb eines gewissen Bereiches der Fall ist. Unter dieser Voraussetzung seien diese Werte, die zum Teil aus den Versuchen von MAGNUS-LEVY und ZUNTZ herrühren, zum Teil aus unseren eigenen berechnet sind, wiedergegeben.

Über diese Werte hinaus soll nach v. D. HEIDE und KLEIN² eine Umsatzsteigerung dann eintreten, wenn Nährstoffe deponiert werden, und zwar würde verbraucht werden für Ablagerung von

1 g Eiweiß	7,25 Cal
1 „ Fett aus Fett	2,1 „
1 „ „ „ K.H.	2,4 „
1 „ Glykogen	0,0 „

Eine Nachprüfung der Versuche und komplizierten Berechnungen dieser Autoren bleibt abzuwarten; doch können ihre Zahlen möglicherweise dazu dienen, uns ein ungefähres Bild von der Größenordnung der wirksamen Kräfte zu geben.

¹ PETTENKOFER u. VOIT: Zitiert nach TIGERSTEDT: S. 537. Zitiert auf S. 81.

² v. D. HEIDE u. KLEIN: Biochem. Z. **55**, 195 (1913).

Das Eiweißminimum.

Von

F. BERTRAM und A. BORNSTEIN

Hamburg.

Zusammenfassende Darstellungen.

MAGNUS-LEVY: Von Noordens Handb. d. Pathologie d. Stoffwechsels. Berlin: August Hirschwald 1906. — RUBNER: Das Problem der Lebensdauer. München-Berlin: Oldenbourg 1908. — CASPARI: Oppenheimers Handb. d. Biochemie, 1. Aufl., 4 I, 806 (1911). — CASPARI u. STILLER: Ebenso 2. Aufl., 8, 635 (1925). — MENDEL: Erg. Physiol. **11**, 418 (1911). — CATHCART: The Physiology of Protein Metabolism. London: Longmans, Green & Co. 1921. — GRAFE: Erg. Physiol. **21**, II (1923). — MC. COLLUM u. SIMMONDS: The Newer Knowledge of Nutrition, 3. Aufl. New York 1925.

Seitdem RUBNER die Lehre vom Stoffwechsel auf die Basis energetischer Betrachtungsweise gestellt und gezeigt hat, daß speziell der Eiweißstoffwechsel nur im Zusammenhang mit dem gesamten Leben der Zelle betrachtet werden darf, hat die Frage des Eiweißminimums besondere Bedeutung deshalb gewonnen, weil sie zahlenmäßig aufdeckt, wie weit dem Eiweiß neben der Erfüllung energetischer Bedürfnisse rein stoffliche Aufgaben zufallen. Während die Kohlehydrate und Fette lediglich energetischen Zwecken dienen, steht bei den Eiweißkörpern im Vordergrund die substantielle Frage. Von den Hauptaufgaben des Eiweißes: Ersatz des nicht durch andere Nahrungsstoffe ersetzbaren Stickstoffs beim Erwachsenen und Neubildung von Gewebe beim wachsenden Organismus, interessiert uns für die Frage des Eiweißminimums nur die erste.

I. Definitionen.

In der großen Literatur über die minimalen Eiweißbedürfnisse des Organismus sind durch die verschiedensten Gesichtspunkte, unter denen die Fragen bearbeitet wurden, mancherlei Verwirrungen entstanden.

Früher verstand man unter Eiweißminimum den Eiweißumsatz, der bei absolutem Hunger nach mehreren Tagen erreicht wurde. Dieses „*Hungerminimum*“ entspricht aber keineswegs dem, was wir heute unter Eiweißminimum verstehen. Der Eiweißumsatz kann vielmehr bei reichlicher Zufuhr nicht eiweißhaltiger Nahrung noch bedeutend unter das Hungerminimum herabgedrückt werden, da beim Hunger auch ein beträchtlicher Teil des energetischen Verbrauches des Organismus durch Organeiweiß gedeckt werden muß.

Gibt man einem hungernden Menschen oder Tier als Nahrung nur die im Hunger zersetzten Eiweißmengen, so steigt sofort seine N-Ausscheidung, und es gelingt nicht, wie schon alte Versuche von VOIT zeigen, ein N-Gleichgewicht zu erzielen.

Ernähren wir ein Individuum mit einer eiweißfreien Nahrung, z. B. Kohlehydrat, in einer Menge, die seinen Kraftbedarf übersteigt, so wird immer noch im Urin, Kot usw. eine gewisse Menge N ausgeschieden; sie ist erfahrungsgemäß die geringste, die man beim gleichen Individuum erzielen kann. Diese *minimale N-Ausscheidung* hat RUBNER¹ mit dem Namen „Abnutzungsquote“ bezeichnet, während LANDERGREEN² von „Minimal-N“ spricht.

Gibt man zu der eben genannten Kohlehydratkost eine geringe Zulage von Eiweiß, so kann man bei langsamer Erhöhung derselben bald die minimale Eiweißmenge der Nahrung ausfindig machen, bei der gerade N-Gleichgewicht eintritt. Das so erhaltene *minimale N-Gleichgewicht* nennt RUBNER das „physiologische Eiweißminimum“. Die minimale N-Ausscheidung stellt also den niedrigsten N-Umsatz eines Individuums dar, die erfahrungsgemäß unter Bedingungen erreicht wird, unter denen die N-Bilanz naturgemäß negativ sein muß, nämlich bei einer eiweißfreien Kost. Dagegen gibt uns das minimale N-Gleichgewicht die geringste Menge Eiweiß an, die man zuführen muß, um gerade die N-Verluste in den Ausscheidungen usw. zu decken.

Die minimale N-Ausscheidung ist noch nicht einmal für das gleiche Individuum eine konstante Größe. Sie hängt ab von der Tätigkeit der Organzellen und des durch Untergang von Zellen zersetzten Zelleiweißes. Dort, wo das Eiweiß — wie z. B. bei unterernährten Individuen — gierig verlangt und von den Zellen festgehalten wird, ist die minimale N-Ausscheidung gering. Andererseits dort, wo die Anziehung gering ist, haben wir mit einer etwas größeren minimalen N-Ausscheidung zu rechnen.

Das minimale N-Gleichgewicht liegt *ceteris paribus* um so höher, je größer die minimale N-Ausscheidung ist. Es ist ferner abhängig von der Art des zugeführten Eiweißes. Im allgemeinen gelingt es nicht, mit einer Menge, die genau der minimalen N-Ausscheidung entspricht, ein N-Gleichgewicht zu erreichen [RUBNER (1897)]. Es ist eine um so größere Menge nötig, je weiter sich die Eiweißkörper in ihrer Zusammensetzung vom Körpereiwweiß entfernen, d. h. die einzelnen Eiweißkörper sind von verschiedener Wertigkeit für die Ernährung. Stellen wir mit irgendeinem Eiweißkörper das minimale N-Gleichgewicht her, so ist die dazu erforderliche Eiweißmenge meist größer als die der minimalen N-Ausscheidung entsprechende. Das Verhältnis beider Eiweißmengen gibt uns ein Maß für die „*biologische Wertigkeit*“ des betreffenden Nahrungseiweißes. THOMAS³ drückt die biologische Wertigkeit zahlenmäßig aus als die Menge Körper-N, die von 100 Teilen Nahrungs-N ersetzt werden kann. Er kommt zu dem Ergebnis, daß animalische Eiweißkörper etwa 2–3mal hochwertiger sind als vegetabile. Diese feineren Unterschiede kommen nur dann zum Ausdruck, wenn man sich bei den Untersuchungen an der unteren Grenze des Eiweißstoffwechsels — also dem minimalen N-Gleichgewicht — bewegt.

FOLIN⁴ stellte 1905 den Begriff des „endogenen Eiweißstoffwechsels“ oder des „Gewebsstoffwechsels“ auf, der ebenfalls zunächst mit der Abnutzungsquote RUBNERS und dem Minimal-N LANDERGREENS identisch erscheint.

Bei eiweißfreier Diät und Deckung der energetischen Bedürfnisse sinkt die N-Ausscheidung im Urin allmählich und erreicht nach etwa 5–6 Tagen ein niedriges, recht gleichmäßiges Niveau. Der ausgeschiedene Gesamt-N des Urins zeigt dann die Eiweißmenge an, die nötig ist, um den endogenen Stoffwechsel aufrechtzuerhalten. Dem endogenen Stoffwechsel stellt FOLIN gegenüber den

¹ RUBNER: Arch. f. Hyg. **66**, 1 (1908).

² LANDERGREEN: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **14**, 112 (1903).

³ THOMAS: Arch. Anat. u. Physiol. **1909**, 219.

⁴ FOLIN: Amer. J. Physiol. **13**, 117 (1905).

„exogenen“ oder „Nahrungsstoffwechsel“, der gemessen wird durch aus dem Nahrungseiweiß gebildete Stoffe. Die Größe des exogenen Stoffwechsels ist variabel und wird bestimmt durch die Menge der Eiweißzufuhr; die des endogenen Stoffwechsels zeigt eine große Konstanz. Während bei der Bestimmung der minimalen N-Ausscheidung der Gesamt-N des Urins herangezogen wird, dient FOLIN als Maßstab des endogenen Stoffwechsels der Kreatiningehalt des Urins, der bei den einzelnen Individuen einen konstanten Wert (etwa 20% des Gesamt-N des Urins bei minimaler N-Ausscheidung) aufweist. Ohne hier im einzelnen auf die FOLINSchen Anschauungen einzugehen, sei bemerkt, daß sie sehr häufig in überraschender Weise durch Einzelbefunde gestützt erscheinen. Genauer diskutiert können sie erst werden, wenn wir das gesamte Material besprochen haben (siehe unter Theorien).

Die Frage des minimalen N-Gleichgewichtes, die ein rein ernährungsphysiologisches Problem darstellt, ist in der Literatur oft verwechselt worden mit der des „praktischen“ oder „hygienischen Eiweißminimums“, dem eine soziale und nationalökonomische Bedeutung zukommt. Das hygienische Eiweißminimum gibt an, welche geringsten Eiweißmengen zugeführt werden müssen, nicht nur um eben positive N-Bilanz zu erzielen, sondern um bei gewöhnlicher Lebensweise und Arbeit großer Menschenmassen den Körper vor Eiweißverlusten zu bewahren und dauernd gesund zu erhalten. Es handelt sich also nicht um die Frage des minimalen, sondern um die des geringsten Eiweißbedürfnisses, das sowohl für das Einzelindividuum, als auch für die Massen erforderlich ist, um Gesundheitsschädigungen zu verhüten.

II. Das minimale N-Gleichgewicht.

1. Allgemeines und Methodik der Untersuchungen.

Im Stoffwechsel nimmt das Eiweiß nur insofern eine Sonderstellung ein, als es zur Deckung der minimalen N-Ausscheidung, d. h. der nicht durch andere Nahrungsstoffe zu ersetzenden Eiweißmengen dient. Der nicht für diese Zwecke benötigte Rest der zugeführten Eiweißkörper verhält sich ebenso wie die N-freien Nährstoffe, indem er energetisch verwandt wird.

Bei Verabreichung eiweißfreier Kost wird in 4–6 Tagen, nach anderen Untersuchern (KRAUSS¹ u. a.) erst in der 2. Woche oder noch später (RÖSE und BERG²) mit Sicherheit die niedrigste N-Ausscheidung im Urin erreicht. Im Gegensatz dazu findet sich die minimale N-Ausscheidung im Kot bei absolutem Hunger. Die Faeces-N-Werte hängen nicht nur von dem N-Gehalt der Nahrung, sondern auch von den Mengen der zugeführten Fette und Kohlehydrate ab. Das Körpergewicht spielt dabei nur eine untergeordnete Rolle.

Die Beurteilung des Wesens des Kot-N ist schwieriger und meist unsicherer als die des Urin-N. Es erhebt sich stets die Frage, ob die gefundenen Werte zurückzuführen sind auf nichtverdaute Nährstoffe oder auf Verlust von Körper-N. Es scheint aber nichts dafür zu sprechen, daß eine Vermehrung des Faeces-N eine Verminderung des Urin-N bedingt. Das Umgekehrte ist wahrscheinlicher der Fall (ROBISON³). In den alten Versuchen über das minimale N-Gleichgewicht wurde der Kot-N nicht genügend berücksichtigt. Die N-Ausscheidung im Kot kann unter Umständen größer sein als die gesamte N-Aufnahme der Nahrung. Bei gut verdaulicher Nahrung ist der Kot-N zum allergrößten Teil

¹ KRAUSS: Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 13 (1926).

² RÖSE u. BERG: Münch. med. Wschr. **1918**, 1011.

³ ROBISON: Biochemic. J. **16**, 111, 131 (1922).

ein Sekretionsprodukt des Körpers selbst. Bei schwer resorbierbarer Kost wird der Anteil an unresorbierbaren Nahrungsbestandteilen größer. Der Stoffwechsel-N der Faeces bei eiweißhaltiger Diät ist einer genauen Messung durch keine Methode zugänglich. Man hat daher versucht, ihn durch Analogieschlüsse zu schätzen, indem man annahm, daß er von gleicher Größenordnung sei wie der Kot-N bei eiweißfreier Diät. Zwingende Beweise für diese Annahme bestehen nicht, doch dürfte der Fehler einer solchen Rechnung bei der Frage des minimalen N-Gleichgewichtes nicht sehr ins Gewicht fallen.

Nicht eingerechnet in die Versuche werden im allgemeinen die Verluste durch Haare, Nägel, Epidermis und besonders durch den Schweiß. Der Schweiß-N kann unter Umständen sehr bedeutend sein, ganz besonders bei minimalen Gleichgewichtsversuchen, die mit Arbeitsleistung kombiniert sind. Der Verlust durch Abschilferung von der Haut, Nägel, Haare ist bisher nie recht bestimmbar gewesen, er mag beim Menschen schätzungsweise mit 0,1—0,2 g N pro Tag in Rechnung zu stellen sein¹.

Die Untersuchungen über die minimale N-Ausscheidung werden so durchgeführt, daß bei abundanter Calorienzufuhr und bei — soweit dies technisch möglich — vollkommener Ausschaltung der Eiweißzufuhr die niedrigste N-Ausscheidung unter Berücksichtigung des Urin- resp. Urin + Kot-N festgestellt wird. Alle im folgenden angeführten Faktoren müssen dabei Berücksichtigung finden. Das ist bei den älteren Versuchen oft nicht geschehen.

2. Caloriendeckung.

Die wichtigsten exogenen Faktoren, die die Größe des minimalen N-Gleichgewichtes bestimmen, sind außer der Art des zugeführten Eiweißes: a) Höhe der Calorienzufuhr, b) Dauer der Versuchsperiode, c) die vorausgegangene Ernährung.

Will man ein minimales N-Gleichgewicht erreichen, so muß für die Deckung der energetischen Bedürfnisse des Körpers eine ausreichende Calorienzufuhr sichergestellt sein, da sonst der Körper sofort seinen eigenen Eiweißbestand oder das zugeführte Eiweiß zur Deckung des Energiebedarfs heranzieht. Minimumversuche können daher nur beurteilt werden, wenn gleichzeitig die Menge der zugeführten Calorien angegeben ist. Bei mäßiger Arbeit sind 35–45, bei starker Arbeit 50–70 Calorien erforderlich. Je größer die Calorienzufuhr, desto tiefer sinkt die N-Ausscheidung. So bestimmt KRAUSS² z. B. bei Zufuhr von 150% des Grundumsatzes in Form von Kohlehydraten eine minimale N-Ausscheidung von 1,2 bis 1,3 g N pro m² Körperoberfläche pro die, von 300% ein Absinken auf 0,9 g N pro m² pro die. MURLIN³ findet, wenn er vom Hungerstoffwechsel ausgeht, bei Zuführung von 100% des Bedarfs an Calorien 23%, bei 125% jedoch 49% Eiweißersparnis.

Schon VOIT (1869) hat nachgewiesen, daß die *Kohlhydrate* als Eiweißsparer aktiver sind als die Fette. Seine Befunde wurden von allen Nachuntersuchern am Menschen und Tier bestätigt. Bei abundanter Kohlehydratzufuhr bewegt sich der Eiweißabbau um das minimale N-Gleichgewicht, während beim Fehlen von Kohlehydraten offenbar der notwendige Zucker aus Eiweiß gebildet wird. Die Kohlehydrate sind in ihrer eiweißsparenden Wirkung nicht gleichwertig. So zeigen sie zunehmende Sparwirkung in der Reihenfolge: Starke, lösliche Starke, Rohrzucker, Dextrose (MENDEL, LEWIS 1913/14); d. h. die am besten für die Verbrennung vorbereiteten Zucker entfalten die größte sparende Wirkung⁴. Es liegen zahlreiche Versuche in der Literatur vor, in denen die ver-

¹ S. z. B. RUBNER: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1911, S. 55.

² KRAUSS: Zitiert auf S. 86. ³ MURLIN: Amer. J. Physiol. 21, 254 (1907).

⁴ Eiweißsparende Wirkung von Inulin, Lactose, Hemicellulose bei SUGIZAKI, Biochem. Z. 117, 245 (1921).

schiedensten Kohlehydrate als Eiweißsparer verwandt sind: Reis (VOGT 1906; LEVENE, KOBER 1909); Stärke (VAN SLYKE, WHITE 1911); Weizenmehl, Lävulose, von denen letztere überlegen ist (FALTA, GIGON 1908); Rohrzucker (PARI 1908, DEUSCH und CHAMBERS 1925).

Alle Befunde sprechen eindeutig dafür, daß durch Zucker eine Herabsetzung des Abbaues von Eiweiß in den Geweben eintritt (CATHCART¹).

Das Fett vermag die Kohlehydrate in bezug auf die eiweißsparende Wirkung bei weitem nicht voll zu ersetzen. Selbst bei eiweißreicher Nahrung findet, wenn man die Kohlehydrate fortläßt und kalorisch durch Fett ersetzt, ein stärkerer Eiweißabbau statt (KAYSER 1893, CATHCART 1909, DESGRESZ-BIERRY 1920). Trotzdem kommt dem Fett aber ebenfalls ein den Eiweißabbau dämpfender Einfluß zu.

Nach CATHCART² steigt beim Übergang von reiner Kohlehydratdiät zu reiner Fett-diät die Ausscheidung von Gesamt-N, Harnstoff und NH_3 an. Dagegen ist die Ausscheidung von Harnsäure niedrig bei Fettdiät und steigt bei Kohlehydratzufuhr. Das Gesamtkreatinin wird nur wenig beeinflusst. Die Ausscheidung unbestimmten N ist größer bei Kohlehydrat-diäten als bei solchen, wo Kohlehydrate fehlen.

Zahlenmäßig beträgt z. B. nach LANDERGREEN³ der tägliche Eiweißstoffwechsel bei Kohlehydratzufuhr nur 40% von dem bei Verfütterung praktisch isodynamer Mengen Fett. Bei Zufuhr von 45 Cal pro Kilogramm pro die in Form von Kohlehydraten ist z. B. die minimale N-Ausscheidung 0,047 g, bei Ersatz des Kohlehydrats durch Fett 0,070 g N pro Kilogramm).

Fette können aber eine bestimmte Menge von Kohlehydraten in der Kost vollwertig ersetzen (VOIT, LANDERGREEN, ZELLER, TALQUIST, ATWATER und BENEDICT). ZELLER⁴ hat die Befunde der Literatur über die eiweißsparende Wirkung von Kohlehydraten und Fetten in einer später noch von CATHCART⁵ vervollständigten Tabelle zusammengefaßt.

Für die Tatsache, daß die Kohlehydrate die energetischen Bedürfnisse besser decken als die Fette, werden verschiedene Erklärungsmöglichkeiten angegeben: VOIT und KORKUNEFF (1895) nahmen eine verschiedene Affinität beider zu den Zellen an. RUBNER macht die leichtere Löslichkeit der Kohlehydrate in Wasser und ihre größere Labilität, die durch ihre Aldehydnatur bedingt ist, verantwortlich. Nach LANDERGREEN spricht gegen diese Annahme, daß Fett dann voll wirksam ist, wenn nur ein physiologisches Zuckerminimum, das nicht aus Fett gebildet werden kann, zur Erhaltung der Konstanz des Blutzuckers vorhanden ist. Er bezeichnet diesen — von RUBNER (1908) nicht anerkannten — Teil, der bei Fehlen von Kohlehydraten aus Eiweiß gebildet wird, mit Dextrosealbumin (D.N.). CATHCART (1909), THOMAS (1910), später MARTIN, ROBISON (1922) u. a. nehmen wiederum an, daß bei Zuckerzufuhr ebensoviel Eiweiß zerlegt wird wie bei Fettgaben, daß aber bei Kohlehydratanwesenheit ein Teil des freigemachten N wieder zu Eiweiß aufgebaut werden kann. Mit diesen Befunden decken sich die Beobachtungen von FALTA und GIGON, daß bei entleerten Glykogendepots (im Hunger) Kohlehydrate die N-Ausscheidungskurve nicht mehr zu verzögern vermögen. DAKIN glaubt, daß die beim Abbau von Kohlehydraten auftretenden Oxyaldehyde intermediäre Stoffwechselprodukte darstellen, die unter Aufnahme von NH_3 zur Bildung neuer Aminosäuren führen. Dieser Auffassung schließt sich auch CASPARI (1925) an.

Andere Erklärungen ziehen rein resorptive Verschiedenheiten aus dem Magendarmkanal bei Anwesenheit von Fetten und Kohlehydraten heran (VAN SLYKE und WHITE; widersprochen von CANNON 1904). CATHCART glaubt, daß auch die nach Zufuhr von großen Fettmengen auftretende Acidose an der erhöhten N-Ausscheidung bei Fettdiät beteiligt sein kann.

Alkohol kann für Fette und Kohlehydrate in der Lieferung von Energie eintreten (ROSENFELD und CHOTZEN 1900, ATWATER und BENEDICT 1902, KRAUSS⁶). In größeren Mengen verabreicht soll er aber einen Verlust von Körpereiß mit sich bringen, am aus-

¹ CATHCART: J. of Physiol. **39**, 311 (1909).

² CATHCART: Biochemic. J. **16**, 747 (1922).

³ LANDERGREEN: Zitiert auf S. 85.

⁴ ZELLER: Arch. f. Physiol. **1914**, 213.

⁵ KRAUSS: Zitiert auf S. 86.

gesprochensten während der ersten Tage der Alkoholzufuhr (MURA 1892, NEUMANN 1902, ROSEMAN 1901, 1903, CLOPATT 1902). Nach KRAUSS ist eine toxische Schädigung des Körperweißes durch Alkoholumengen bis zu 70 g absoluten Alkohols bei einem 66,5 kg schweren Mann sehr unwahrscheinlich, da das minimale N-Gleichgewicht sich nicht änderte.

3. Andere Faktoren, die die minimale N-Ausscheidung beeinflussen.

Es ist wohl möglich, daß man durch eine noch größere Calorienzufuhr, als sie bei den Versuchen gegeben wurde, zu noch weiterer Herabsetzung des Minimal-N gelangen kann. Derartige Versuche scheitern aber meistens an einer mangelhaften *Verträglichkeit* von seiten des Magen-Darmkanals. Bei zu großen Kohlehydratmengen treten Diarrhöen auf, bei zu großer Fettzufuhr Acidosis. Viele in der Literatur mitgeteilte Untersuchungen sind durch solche Nebenerscheinungen nicht verwertbar. Appetitmangel durch einförmige Nahrung bedingt fehlerhafte Verdauung und unvollkommene Ausnutzung. Kalorisch ausreichende und verträgliche Diät vermag allein aber den Ausfall der Versuche nicht zu bestimmen. In vielen der alten Versuche wurde anderen Faktoren nicht genügend Rechnung getragen. In erster Linie sind zu nennen die *akzessorischen Substanzen* und die *Mineralien*, ohne die eine normale physiologische Tätigkeit nicht möglich ist. Viele der amerikanischen Versuche an Tieren, besonders solche mit „gereinigten Nährstoffen und Eiweißkörpern“, sind nur mit Vorsicht verwertbar, weil der Nahrung die genügenden Mengen von Vitaminen fehlten. Über die Bedürfnisse der Nahrung an Mineralien sind die Ansichten noch nicht völlig geklärt. Es liegen darüber nur vereinzelte glaubwürdige Zahlenangaben vor. Sicher richten sich die nötigen Mengen von Mineralien zur Erhaltung des Gleichgewichts sehr nach der Art der Ernährung. Sie sollten daher für jede Nahrungsaufnahme neu bestimmt werden (SHERMAN¹).

Von entscheidender Bedeutung für die minimalen Eiweißbedürfnisse ist nach manchen Autoren das *Säure-Basengleichgewicht* des Organismus. Extreme Forderungen in dieser Richtung erheben RÖSE und BERG², sowie BORAK³. Nach ihnen muß, um das minimale Eiweißbedürfnis festzustellen, die Nahrung, und zwar so lange, bis alle N- und Säureschlacken ausgeschieden sind, sehr basenreich sein. Als genügend bezeichnet RÖSE für einen 70 kg schweren Menschen einen täglichen Basenüberschuß von 25 mg Äquivalenten anorganischer Basen. Diese Befunde sind in der Literatur im allgemeinen nicht anerkannt. Sehr gründliche Versuche an Schweinen, die hierfür besonders geeignet sind, liegen vor von McCOLLUM und HOAGLAND⁴. Sie fanden, daß bei ihren Versuchstieren der endogene Stoffwechsel seine niedrigsten Werte erreicht, wenn Kohlehydrate zusammen mit alkalischer Salzlösung gegeben werden. Umgekehrt erscheint im Urin vermehrt N in Form von NH_3 bei saurer Diät. Die Tiere sind nach ihnen nur teilweise imstande, den N der Harnstofffraktion zur Neutralisation von mit der Nahrung gegebenen Säuren zu verwerten; sie benutzen bei nicht genügend eiweißhaltiger Nahrung Extra-N aus dem Körperbestande. Dabei bleiben, wie sie zeigen konnten, die Werte für Harnstoff-N, Kreatinin-N und für neutralen Schwefel konstant, was ein Zeichen dafür sein soll, daß der Extra-N bei saurer Kost nicht aus der Muskulatur stammt. LAUTER⁵ zeigt am normalen Menschen, daß man ein eingestelltes Eiweißminimum durch starke Veränderungen im Mineralhaushalt, wobei eine Acidose erzeugt wird, erheblich

¹ SHERMAN: J. of biol. Chem. **34**, 373, 383 (1918); **35**, 307 (1918); **39**, 53 (1919); **41**, 97, 173 (1920).

² ROSE u. BERG: Zitiert auf S. 86.

³ BORAK: Biochem. Z. **135**, 480 (1923).

⁴ McCOLLUM u. HOAGLAND: J. of biol. Chem. **16**, 299, 317, 321 (1913/14).

⁵ LAUTER: Klin. Wschr. **1926**, 913.

verändern kann im Sinne einer gesteigerten N-Abgabe. Daran beteiligt sind in erster Linie das Ammoniak und die Harnstofffraktion.

Im Gegensatz zu diesen Autoren finden andere an Tieren und Menschen, daß Zufuhr von alkalischer oder saurer Kost keine Änderung des minimalen N-Gleichgewichts hervorruft (JANSEN 1918/19¹, FÜHGE 1917 am Menschen; GIVENS und MENDEL 1917, GEIL 1924 am Hunde; STEENBOCK 1914, LAMB und EDVARD 1919 an Schweinen).

CASPARY (1925) glaubt, die widersprechenden Ergebnisse so deuten zu können, daß eine vermehrte N-Ausscheidung im Harn dann auftritt, wenn durch den Säurereiz das Ammoniak aus dem desaminierten Nahrungsprotein nicht genügt zur Neutralisierung des Säureüberschusses. So erklärt sich auch die nach Zufuhr großer Fettmengen fehlende eiweißsparende Wirkung durch die dabei auftretende Acidose.

Nach einigen Untersuchern kann auch die *Flüssigkeitsmenge*, in der die Nahrung gegeben wird, von Einfluß sein. VOIT (1866) hat die Ansicht ausgesprochen, daß Zufuhr großer Wassermengen einen Eiweißzerfall hervorrufen soll. Dem stehen spätere ablehnende Versuche gegenüber (SEEGEN 1867; FRÄNKEL 1877; SALKOWSKI und MUNK 1877; MAYER 1880; OPPENHEIM 1881; NEUMANN 1899; Lit. s. CASPARY 1911). Nach ihnen werden durch Zufuhr von Wasser nur harnfähige Eiweißabbauprodukte ausgeschwemmt, die schon vorhanden in den Geweben lagern. Bei Rückkehr zu wasserarmer Kost werden die gleichen N-Mengen wieder retiniert.

Von großer Wichtigkeit ist die *Dauer der Versuchsperiode*. Versuche, die nur über kleine Zeitperioden ausgedehnt sind, dürfen nicht als Maß dienen für die Bedürfnisse während langer Perioden. Versuche von langer Dauer haben den Vorteil, daß sich viele Fehler vermeiden lassen, da die Zeit, die nötig ist, um eine konstante N-Ausscheidung zu erreichen, verschieden ist. Bei länger dauernden Versuchen zeigen sich abnehmende Werte. Zahlen dafür gibt z. B. CASPARY (1911) an: es finden sich z. B. für verschiedene Perioden abnehmend 2,88, 2,81, 2,55—2,19 g N pro Tag. In der Vorperiode müssen möglichst geringe N-Mengen zugeführt werden, damit unverbrannte, im Körper retinierte N-haltige Produkte ausgeschieden werden. Der Hauptversuch muß genügend lange ausgedehnt werden. Die Zeiten, in denen es gelingt, einen minimalen Gleichgewichtszustand zu erreichen, werden verschieden angegeben. Extreme Forderungen — Wochen bis Monate — erhebt RÖSE; die kürzeste Zeit geben JANSEN u. a. mit 5 Tagen an.

Der *Ernährungszustand der Versuchsobjekte* kann die Resultate weitgehend beeinflussen. Als Basis für das minimale N-Gleichgewicht dürfen nicht Versuche an chronisch unterernährten und überernährten Individuen dienen. Im Hungerzustand und bei Unterernährung ist die Tendenz des Organismus, Eiweiß zurückzuhalten, besonders groß. Bei ihnen erreicht man die niedrigsten Werte (ALBU 1901, CASPARY 1905, JANSEN 1918, BRUGSCH 1919).

Ferner dürfen nicht herangezogen werden wachsende Individuen und Rekonvaleszenten, da bei ihnen die N-Zufuhr naturgemäß größer sein muß als die Ausscheidung. Von besonderem Einfluß ist die Höhe der vorausgegangenen Eiweißzufuhr. Bei einer eiweißreichen Vorperiode dauert es länger, bis der Minimal-N erreicht wird. Wir wissen, daß eine N-Zulage 3—5 Tage braucht, bis sie vollkommen wieder ausgeschieden ist. Auch bei allmählichem Herabgehen mit den Eiweißmengen tritt eine Anpassung an die minimale N-Ausscheidung erst langsam ein.

¹ JANSEN: Münch. med. Wschr. 1918, 1112 — Z. klin. Med. 88, 221 (1919).

Endlich seien noch einige andere Faktoren angeführt, die von Einfluß auf den minimalen Eiweißverbrauch sein können: umstritten ist die Frage, ob der N-Umsatz geringer wird, wenn man die Mahlzeiten in getrennten Portionen verabfolgt (bejaht von KRUMMACHER und GEBHARDT 1899, THOMAS 1909, HÖSSLIN, LESSER 1911, MITCHELL 1923 24, NICKEL 1928; abgelehnt von CHANUBIN und MENDEL 1922, SEUFFERT und VOIGT 1924). MUNK (1894) findet sogar einmalige Zufuhr überlegen. Die Verarbeitung der Nahrungsmittel ist zu berücksichtigen (siehe unter biologische Wertigkeit). Von anderen Autoren wird angegeben, daß in kalten Jahreszeiten die N-Ausscheidung höher ist als in warmen. Psychische Erregungen, Störungen in der Diurese bedingen oft beim Menschen Schwankungen in der N-Ausscheidung. Diese Fehlerquelle ist bei Tieren im allgemeinen geringer.

Auch das *Alter der Versuchspersonen* ist von Einfluß: Bei Greisen ist der minimale N-Umsatz etwas höher als bei jungen Individuen: die Unterschiede sind aber nur minimal (HEYER¹). Bei Kindern ist die minimale N-Ausscheidung kleiner als bei Erwachsenen. Berechnet man diesen Wert aber nicht in Gramm pro Individuum, sondern auf die Körpermasse — wie es RUBNER getan hat —, so stellen sich gleichmäßige Zahlen heraus (z. B. für den Urin nach LAUTER²: 0,024–0,047 g N pro Kilogramm für Erwachsene, 0,035–0,080 g N pro Kilogramm für das Kind). Auch bei Schwangeren findet man, daß die minimale N-Ausscheidung durchaus den normalen Werten entspricht (nach LAUTER 0,034 bis 0,048 g N). Allerdings ist bei Schwangeren der N-Bedarf unter Minimalbedingungen größer als normal, da die Schwangeren über die Deckung der minimalen N-Ausscheidung hinaus einer gewissen Eiweißmenge bedürfen, die sie ansetzen. Genauere Zahlenangaben stehen darüber noch nicht fest (LAUTER).

Die *Muskulatur* ist von nur geringem Einfluß auf die Größe der minimalen N-Ausscheidung. Schon früh erkannte man — im Gegensatz zu den alten Anschauungen LIEBIGS —, daß die Arbeit hauptsächlich auf Kosten der Kohlehydrate und Fette geleistet wird. Nur sehr starke Muskeltätigkeit ändert die Werte ein wenig. Alles dies gilt selbstverständlich nur unter der Voraussetzung, daß die Nahrung genügend energetisches Betriebsmaterial zur Verfügung stellt. Diese Tatsachen zeigen am klarsten die Versuche von v. MÜLLER³, daß es bei einer Steigerung des Stoffumsatzes (bei einem Marsch um den Starnberger See) um 100% nur zu einem ganz mäßigen Ansteigen der N-Ausscheidung von 3,5 auf 3,8 g kommt. Nur bei sehr starker Muskeltätigkeit wird der N-Umsatz auch bei reichlicher Deckung des Energiebedarfs durch Kohlehydrate erhöht. (Literatur s. CATHCART⁴; MITCHELL u. KRÜGER⁵).

4. Größe und Aufteilung der minimalen N-Ausscheidung.

Berechnung: RUBNER⁶ setzt die Werte in Beziehung zum Gesamtstoffwechsel. Er findet, daß das N-Minimum beim Menschen, Hund, Vogel, Erweichsenen und Säugling bei 15° C rund 5% der benötigten Ruhestoffwechselcalorien beträgt, während der Rest in der oben besprochenen Weise durch andere Nahrungsmittel gedeckt werden kann. Rund beträgt dieses Minimum beim Menschen nach ihm 0,04 g N pro Tag und Kilogramm Körpergewicht. Nach LAUTER² geht die Abnutzungsquote beim Menschen parallel mit dem Körper-

¹ HEYER: Dtsch. Arch. klin. Med. **138**, 76 (1921).

² LAUTER: Dtsch. Arch. klin. Med. **139**, 46 (1922).

³ MÜLLER, F. v.: Dtsch. med. Wschr. **1922**, 17.

⁴ CATHCART: Physiologic. Rev. **5**, 225 (1925).

⁵ MITCHELL u. KRÜGER: J. of biol. Chem. **76**, 55 (1928).

⁶ RUBNER: Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. **1920**, 81.

gewicht, so daß eine Berechnung pro Kilogramm, wie man sie im allgemeinen anzuwenden pflegt (beim Menschen auf 70 kg berechnet), statthaft ist. Das trifft natürlich nur innerhalb gewisser Grenzen beim ausgewachsenen Menschen zu. Dabei erhebt sich sofort die Frage: Wie ist der Eiweißbedarf bei Tieren verschiedener Größe zu messen? Welche Einheit soll als Maßstab dienen? OSBORNE und MENDEL¹ haben in ihren ausgedehnten Versuchen ebenfalls das Körpergewicht (Masse des im Stoffwechsel stehenden Gewebes) als Standard für die Versuchstiere angenommen, wenn auch keine absolut bestimmten Beziehungen zwischen ihm und der gesamten Wärmeproduktion bestehen. Ein altes Tier mit einem Überfluß an Reservefett kann in seinem Körpergewicht z. B. nicht mit einem schlecht ernährten jungen Tier verglichen werden. Will man die minimale N-Ausscheidung zu irgendeiner Größe des Körpers in Beziehung setzen, so ist nach KRAUSS² die Körperoberfläche der geeignete Faktor, da auch der Grundumsatz noch die nächsten Beziehungen zur Körperoberfläche zeigt. KRAUSS findet, daß der Minimal-N für verschiedene Menschen bei gleicher Dauer des Versuches und gleicher Höhe der Calorienzufuhr pro Quadratmeter von derselben Größenordnung ist (Abweichungen nach unten um 21,5%, nach oben um 24,4%). Es entspricht das im Grunde der Berechnung RUBNERS auf den Gesamtstoffwechsel des Tieres, wenn das Tier sich in Ruhe befindet.

Zu denselben Ergebnissen gelangt TERROINE³ in Tierversuchen. Er fand — unter Einrechnung der Werte von anderen Autoren — für die pro Kilogramm und Stunde festgestellte minimale N-Ausscheidung im Vergleich mit der Wärme-produktion bei konstanten Temperaturen folgende Werte:

Art	A) N-Abgabe pro kg und Stunde in g	B) Wärmebil- dung pro kg u. Stunde in Cal	$\frac{A}{B} \cdot 1000$
Maus	0,03488	12	2,90
Ratte	0,01884	7,8	2,41
Taube	0,01549	6,5	2,38
Huhn	0,01000	4,6	2,17
Kaninchen	0,00893	3,4	2,62
Hund	0,00670	2,32	2,80
Mensch	0,00217	0,933	2,32

Nach McCOLLUM⁴ ist die pro Kilogramm berechnete minimale N-Ausscheidung und desgleichen die Wärmebildung beim Schwein etwa von der Größenordnung wie beim Menschen. Der Wert beim Kaninchen liegt nach MACLEOD und ROSE⁵ unter den von TERROINE gefundenen (0,0052). Für den Hund hat MURLIN⁶ dieselben Zahlen gefunden wie TERROINE (0,0066).

D. h. also, die minimale N-Ausscheidung und die Intensität des Ruhestoffwechsels verlaufen sehr proportional oder mit anderen Worten: das RUBNERSche Oberflächengesetz beherrscht auch die minimale N-Ausscheidung.

In den früheren Versuchen über die minimale N-Ausscheidung beim Menschen haben die in den ersten Absätzen besprochenen Faktoren oft nicht die genügende Berücksichtigung gefunden. Insbesondere wurden oft über 2 g N in der Nahrung zugeführt, d. h. ebensoviel oder mehr, als mit dem Hunger aus-
geschieden wird. Bei diesen Versuchen besteht die Gefahr, daß die exogene

¹ OSBORNE u. MENDEL: J. of biol. Chem. **17**, 325; **18**, 95 (1914); **20**, 351; **22**, 241; **23**, 439 (1915); **25**, 1; **26**, 1 (1916).

² KRAUSS: Zitiert auf S. 86.

³ TERROINE: C. r. Acad. Sci. **184**, 166 (1927).

⁴ McCOLLUM: Amer. J. Physiol. **29**, 215 (1911).

⁵ MENDEL u. ROSE: J. of biol. Chem. **10**, 213 (1911/12).

⁶ MURLIN: Amer. J. Physiol. **20**, 234 (1907).

Komponente zu erheblichen Fehlern führt. Für den Menschen ändert sich die minimale N-Ausscheidung nicht wesentlich, wenn man 1,2—1,3 g N pro Quadratmeter und Tag in Form von hochwertigen Eiweißkörpern, z. B. von Fleisch oder Milch, zuführt (KRAUSS 1926).

Es sollen daher bei der folgenden Zusammenfassung nur die Versuche Berücksichtigung finden, bei denen unter 2 g N als Fleisch oder als Milch gegeben worden sind.

Selbst unter den genauest eingehaltenen Versuchsbedingungen ist die minimale N-Ausscheidung bei ein und derselben Person nicht immer konstant. So findet z. B. LAUTER¹ Differenzen von 0,032—0,042 g, KRAUSS² von 0,033 bis 0,038 g Urin-N.

In Tabelle 1 seien alle Versuche am normalen Menschen, die uns zugänglich geworden sind, zusammengestellt.

Tabelle 1. Minimale N-Ausscheidung beim normalen Menschen.

Ergänzt nach einer Tabelle von LAUTER [Dtsch. Arch. klin. Med. **139**, 48 (1922)].

Untersucher	Harn-N pro kg g	Faeces-N g	Gesamt-Ab- nutzungsquote
KLEMPERER (1889)	0,0480 0,0395		
LANDERGREEN (1903)	0,0539 0,0468 0,0487		
THOMAS (1909)	0,0391 0,0400	0,920 1,597	
KRAUSS (1926)	0,0400 0,0330 0,0380	0,785 0,678 0,137	
LAUTER (1922)	0,046 0,042 0,032 0,024 0,033 0,036 0,037	1,114 1,311 0,911 1,123 0,976 1,173 1,213	0,053
KOCHER (1914)	0,037 0,043	1,160 1,130	
MARTIN-ROBISON (1922) (3 g N)	0,035 0,034		0,057 0,055
RUBNER (1920)	0,044		0,053
SIVEN (1899)	0,0317		
STECK (1913)	0,040		
FOLIN (1905)	0,0594 0,0497 0,0485 0,0406		
CATHCART (1907)	0,0473		
AF KLECKER (1907)	0,0319		
GRAHAM, POULTON (1912)	0,0366 0,0468		
RÖHL (1905)	0,0421		
SMITH (1926)	0,0242		
JACKSON und BLACKFAIR	0,0418		
Mittelwerte	0,0403	1,016 pro kg 0,0145	0,0548

¹ LAUTER: Zitiert auf S. 91.

² KRAUSS: Zitiert auf S. 86.

Die Mittelwerte der gesamten vorliegenden Versuche betragen pro Kilogramm für den Urin-N: 0,0403 g N, für den Faeces-N: 0,0145 (unter Zugrundelegung eines Durchschnittsgewichtes von 70 kg). Danach beträgt der Mittelwert für die gesamte minimale N-Ausscheidung pro Kilogramm:

0,0548 g N.

Im einzelnen ist hervorzuheben, daß sich die niedrigsten Werte bei fettreichen Personen finden, die weniger Eiweiß pro Kilogramm Körpergewicht zur Herstellung des minimalen N-Gleichgewichts gebrauchen (RUBNER 1919), da sie weniger Zelleiweiß im Verhältnis zum Einheitsgewicht benötigen.

Der Minimal-N im Urin setzt sich im wesentlichen zusammen aus den gleichen harnfähigen N-Derivaten, die in jedem anderen Urin auch enthalten sind. Die Werte der einzelnen Fraktionen von N-haltigen Körpern beim erwachsenen Menschen differieren innerhalb gewisser Grenzen bei den verschiedenen Untersuchern:

Tabelle 2.

Am Urin-Minimal-N beteiligen sich mit (Mittelwerte aus verschiedenen Versuchsreihen):

	Normal- werte nach FOLIN ¹	Nach								Mittel- werte
		FOLIN ¹	AF KLER- CKER ²	ZELLER ³	GRAHAM und POULTON ⁴	KOCHER ⁵	ROBISON ⁶	LAUTER ⁷	KRAUSS ⁸	
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
Harnsäure N . . .	1—2	2,5	4,9	5,5	3,2	3,2	3,4	4,1	7,0	4,2
Kreatinin N . . .	3—4	17,2	24,7	20,2	21,8	23,0	22,7	19,0	20,1 ⁹	21,1
Aminosäure N . . .	—	—	—	7,9	—	—	2,2	—	8,3	[6,1]
Ammoniak N . . .	90	11,3	11,2	10,0	15,2	10,4	13,8	12,1	15,5	13,6
Harnstoff N . . .		61,7	48,8	44,7	46,5	52,0	44,0	54,0	35,5	48,4
Residual N . . .	5	7,3	10,4	11,7	13,2	10,0	14,1	16,0	13,6	[12,0]
(nicht direkt be- stimmbar)										

FOLIN nimmt nach seinen Urinbefunden 2 verschiedene Arten von Eiweißabbauprodukten an: Harnstoff-N (und anorganischer Schwefel) ist sehr wechselnd in der Menge; Kreatinin, Neutralschwefel und in geringen Mengen Harnsäure und ätherische Sulfate bleiben konstant. Je mehr der Gesamtstoffwechsel eingeschränkt wird, um so konstanter wird die 2. Gruppe, d. h. die N-Verminderung geht zur Hauptsache auf Kosten der Harnstoffanteile; Ammoniak und Harnstoff fallen zu relativ niedrigen Werten ab, während das Kreatinin konstant bleibt. LAUTER und KOCHER fanden dabei größere Schwankungen als FOLIN. FOLIN geht so weit, daß er die Größe der Gesamttagesmenge des Kreatinins, die in der Nahrung zur Erhaltung des N-Gleichgewichts vorhanden sein muß, als Maß der aktiven Protoplasmamasse berechnet (s. S. 110). Kreatinin ist nach FOLIN das Produkt des endogenen Stoffwechsels; eine Vermehrung soll nur dann auftreten, wenn der Gewebsabbau beschleunigt ist (siehe unter Theorien).

¹ FOLIN: Zitiert auf S. 85.

² AF KLERCKER: Biochem. Z. **3**, 45 (1907).

³ ZELLER: Zitiert auf S. 88.

⁴ GRAHAM u. POULTON: Quart. J. Med. **7**, 13 (1913).

⁵ KOCHER: Dtsch. Arch. klin. Med. **115**, 82 (1914).

⁶ ROBISON: Zitiert auf S. 86.

⁷ LAUTER u. JENKE: Dtsch. Arch. klin. Med. **146**, 324 (1925).

⁸ KRAUSS: Zitiert auf S. 86.

⁹ Bei Frauen: 13,6—17,6%, bei Männern 23—26%.

KRAUSS unterscheidet ähnlich wie FOLIN 2 Fraktionen: I. N der Harnsäure und des Kreatinins; II. N des Ammoniaks, Harnstoffs, Formal-N und Residual-N. Die Erniedrigung beim Übergang zum Minimal-N erfolgt bei der Fraktion II, während I unverändert bleibt. Die Schwankungen beim normalen Erwachsenen zeigen sich bei II und sind bedingt durch ungleiche Calorien- und namentlich Eiweißzufuhr.

Über die minimale N-Ausscheidung im Wachstumsalter liegen mehrere Angaben vor. Nach RUBNER und HEUBNER¹ ist die Bestimmung außerordentlich schwierig, da sie für längere Zeit Fütterung mit N-freier Nahrung erfordert. EDELSTEIN und LANGSTEIN² (1919) finden im Mittel 0,07 g pro Kilogramm Körpergewicht im Urin, also den doppelten Wert wie beim Erwachsenen. Ihre Versuche sind aber nicht über genügend lange Zeit ausgedehnt. Zum Teil wurden sie an Kindern mit Zeichen von exsudativer Diathese angestellt. ARMSBY³ fand Werte zwischen 0,064 und 0,098 g pro Kilogramm bei großen Kohlehydratmengen. Bei Umrechnung der Versuche von EDELSTEIN und LANGSTEIN auf den Energiegehalt der Nahrung findet RUBNER (1920)⁴ Werte wie beim Erwachsenen zu 4 % des Gesamtnahrungsumsatzes. KRAUSS⁵ zeigt auf Grund eigener Versuche und bei entsprechender Bewertung der Zahlen von EDELSTEIN und LANGSTEIN, daß die minimale N-Ausscheidung des Urins pro Kilogramm um so größer ist, je kleiner das Kind, daß sie aber, auf die Körperoberfläche bezogen ziemlich konstante Werte zeigt. Für Kinder von 10–12 Jahren fand WAGNER (1923)⁶ im Mittel Werte von 0,059 g pro Kilogramm, d. h. ebenfalls über den von Erwachsenen liegende. Ebenso gibt LAUTER⁷ Zahlen von 0,045–0,062 g N pro kg für das gleiche Lebensalter an.

5. Größe des minimalen N-Gleichgewichts.

Aus der Definition der minimalen N-Ausscheidung geht hervor, daß bei ihrer Bestimmung die N-Bilanz immer negativ ist. Geht man von ihr aus und sucht durch Zufuhr von möglichst geringen Eiweißmengen das N-Gleichgewicht zu erzielen, so gelangt man zum minimalen N-Gleichgewicht. Außer von der minimalen N-Ausscheidung wird seine Größe in erster Linie bestimmt durch die Art der Eiweißkörper, die dazu verwandt werden. Die einzelnen Eiweißkörper sind in ihrer Fähigkeit, die minimale N-Ausscheidung zu decken, verschieden. Das heißt, *es gibt nicht ein, sondern viele minimale N-Gleichgewichte, je nach der Art der zugeführten N-haltigen Nahrungsstoffe* (RUBNER 1903).

Praktisch werden diese Versuche so ausgeführt, daß man das Objekt auf die minimale N-Ausscheidung einstellt und dann versucht, diese gerade durch Eiweißzufuhr zu decken.

Solche Versuche sind von verschiedenen Untersuchern durchgeführt worden. Sie haben – ganz allgemein gesprochen – ergeben, daß die Eiweißkörper, die dem Körpergewebe am ähnlichsten sind, am besten dem N-Bedürfnis des tierischen Organismus genügen. Am bekanntesten sind die Versuche von MICHAUD⁸ und ZISTERER⁹. MICHAUD fand in Versuchen an Hunden, daß er fast das Hungerminimum erreichte, wenn er Hunden Hundefleisch verabreichte. Pferdefleisch erwies sich bei Hunden als geringwertiger als Hundefleisch. Andere Eiweiß-

¹ RUBNER u. HEUBNER: Z. exper. Path. u. Ther. **1**, 1 (1905).

² EDELSTEIN u. LANGSTEIN: Z. Kinderheilk. **15**, 49 (1916); **20**, 112 (1919).

³ ARMSBY: The Principles of animal Nutrition. New York 1903.

⁴ RUBNER: Zitiert auf S. 91. ⁵ KRAUSS: Zitiert auf S. 86.

⁶ WAGNER: Z. exper. Med. **33**, 250 (1923). ⁷ LAUTER: Zitiert auf S. 91.

⁸ MICHAUD: Hoppe-Seylers Z. **59**, 405 (1909).

⁹ ZISTERER: Z. Biol. **33**, 157 (1910).

körper waren in ihrer Wertigkeit um so geringer, je weiter sie sich in ihrer Zusammensetzung von der des artigen Eiweißes entfernten. So gibt ZISTERER in Bestätigung der MICHAUDSchen Versuche folgende Zahlen: den Verlust von 100 g Körpereiwweiß decken beim Hund: Hundefleisch 100, Pferdefleisch 108, Nutrose 121, Caseinogen 128, Edestin 153, Gliadin 163 g. Diese Versuche wurden zum Teil in anderer Versuchsanordnung und an anderem Tiermaterial bestätigt (BUSQUET 1908, WOLF 1914), zum Teil abgelehnt (FRANK und SCHITTENHELM 1911, HOESSLIN und LESSER 1911, ABDERHALDEN 1912).

Das Gesamtergebnis dieser Tierversuche ist, daß es im allgemeinen nicht gelingt, durch Zufuhr von Eiweißkörpern in Höhe der minimalen N-Ausscheidung das minimale N-Gleichgewicht herzustellen, sondern daß größere Mengen dazu erforderlich sind.

Auch am Menschen liegen größere Versuchsreihen vor. In erster Linie hat THOMAS¹ (1909—1911) grundlegende Versuche angestellt, die in anderem Zusammenhange noch zu würdigen sein werden. STECK² fand in eintägigen Versuchen, die am 4. Tage einer 5tägigen Periode angestellt wurden, daß sich durch Rindfleisch, Ovalbumin und Casein die minimale N-Ausscheidung vollkommen decken läßt. Mit Hämoglobin gelingt dies nicht. Alle diese Versuche haben wegen der kurzen Dauer nur bedingten Wert. MARTIN und ROBISON³ stellten Menschen in 7 Tage dauernden Versuchen bei N-freier Kost mit 45—50 Cal pro Kilogramm und Tag auf die minimale N-Ausscheidung ein. Dabei ließ sich die N-Ausscheidung auf 0,052—0,049 g pro Kilogramm reduzieren. Sie konnten dann in 12tägiger Versuchsperiode mit Milcheiweiß N-Gleichgewicht erreichen, in einem Fall bei 53 Cal mit 0,085 g N pro Kilogramm, in einem anderen bei 48 Cal mit 0,052 g N pro Kilogramm. LAUTER und JENKE⁴ finden, daß man von Rindfleisch ca. 15%, von Kartoffeln ca. 20% und von Weizenmehl 65—70% (bei Deckung des Harn-N plus Kot-N 20%, 35%, 75%) mehr, als der minimalen N-Ausscheidung entspricht, geben muß, um zu dem der Nahrung entsprechenden minimalen N-Gleichgewicht zu gelangen.

Alle Versuche ergeben, daß die Menge des zugeführten Eiweißes allein nichts besagt, sondern daß man die Art des Eiweißes in erster Linie berücksichtigen muß. Einen zahlenmäßigen Ausdruck dieser Beziehung zwischen minimaler N-Ausscheidung, minimalem N-Gleichgewicht und Art des zugeführten Eiweißes hat zuerst THOMAS (1909) gegeben, indem er den Begriff der „biologischen Wertigkeit“ einführte.

6. Die biologische Wertigkeit.

Die THOMASsche¹ Untersuchungsmethode legt die Verallgemeinerung RUBNERS zugrunde, daß, wenn minimale N-Ausscheidung durch N-freie Diät erreicht ist, der ausgeschiedene N nur für die stofflichen Bedürfnisse des Organismus und nicht für energetische Zwecke verwertet wird. Sie geht also von der minimalen N-Ausscheidung aus. THOMAS ernährte sich selbst mehrere Tage mit reiner Kohlehydratkost und bestimmte so die minimale N-Ausscheidung. Nach dieser Vorperiode wurde das zu untersuchende Nahrungsmittel hinzugegeben und N-Einfuhr und -Ausfuhr bestimmt, um festzustellen, wieviel Eiweiß zugeführt werden muß, um das Defizit zu decken. Die Summe N-Bedarf plus Bilanz ist biologisch gleichwertig der resorbierten N-Menge.

¹ THOMAS: Arch. Anat. u. Physiol. **1909**, 219; Suppl.-Bd. **1910**, 249; **1911**, 9.

² STECK: Biochem. Z. **49**, 195 (1913).

³ MARTIN u. ROBISON: Biochem. J. **16**, 407 (1922).

⁴ LAUTER u. JENKE: Dtsch. Arch. klin. Med. **146** 173, (1925).

Die biologische Wertigkeit läßt sich dann aus der Formel berechnen:

$$\frac{\text{Harn-N bei N-freier Kost} + \text{Bilanz}}{\text{resorbierter N}} \cdot 100 \text{ oder bei Berücksichtigung des Kot-N: } \frac{\text{Harn-N bei N-freier Kost} + \text{Bilanz} + \text{Kot-N}}{\text{N-Einnahme} - \text{Kot-N} + 1,0} \cdot 100 \text{ (unter der Annahme, daß der Durchschnitt des Kot-N bei N-freier Kost 1 g beträgt.)}$$
 Die Bilanz wird um so größer, je biologisch hochwertiger die zugeführte N-haltige Nahrung ist.

Es hat nicht an scharfer Kritik und mannigfaltigen Verbesserungsvorschlägen gefehlt. Ganz besonders wird beanstandet, daß die THOMASSchen Versuche zu kurzfristig waren, und daß keine konstante Calorienzufuhr stattgefunden hat. Die Versuche sollten mindestens 7 Tage dauern, und es sollen so viel Kohlehydrate zugeführt werden, daß der respiratorische Quotient größer wird als 1 (etwa 50 Cal pro Kilogramm) (MARTIN und ROBISON¹). LAUTER und JENKE² weisen mit Recht darauf hin, daß die Bilanz, der Überschuß der N-Zufuhr, über die N-Ausscheidung nicht immer der Ausdruck für den N-Haushalt des betreffenden Tages, sondern meist der ganzen Vorperiode ist. Dieselben Mängel zeigen die Versuche von BORUTTAU³. Eine weitere Fehlerquelle liegt darin begründet, daß THOMAS den Stoffwechsel-N der Faeces durch die täglich in den Faeces enthaltenen N-Mengen nach einer praktisch N-freien Diät bestimmte. Diese Werte variieren aber nach MITCHELL⁴ u. a. je nach der Art der verabfolgten Diäten, besonders nach deren Gehalt an verdaulichem Material. Darum sollte man nach ihnen bei N-freier Diät die Ausscheidung der Faeces-N pro Gramm zugeführter Nahrung berechnen und diese in Vergleich setzen zu der Menge verfütterter N-haltiger Nahrung des späteren Versuches. Vorgeworfen wird THOMAS ferner, daß er sich für die Berechnung seiner Versuche immer nur ganz bestimmte Tage ausgesucht hat. HINDENHEIDE⁵ hat gezeigt, daß man bei Heranziehung anderer Tage manchmal geradezu entgegengesetzte Werte erhalten kann. Endlich weisen MARTIN und ROBISON noch darauf hin — wie das bereits THOMAS selbst getan hat —, daß die Methode nur brauchbar ist für vollwertiges Eiweiß, d. h. für solches, bei dem nicht eine lebenswichtige Aminosäure ganz fehlt. Voraussetzung ist ferner, daß die biologische Wertigkeit von der Menge des zugeführten Eiweißes unabhängig ist.

CASPARI (1925) faßt seine Stellungnahme zu den THOMASSchen Versuchen sehr treffend dahin zusammen: „Einzelheiten seiner heroischen Versuche sind angreifbar. Der Grundgedanke ist trotz aller Bedenken richtig.“

Große Versuchsreihen zur Bestimmung der biologischen Wertigkeit von Eiweißkörpern sind von den Amerikanern an kleineren Tieren durchgeführt worden.

MITCHELL⁴, der an Ratten nach der THOMASSchen, von ihm modifizierten N-Gleichgewichtsmethode arbeitete, versuchte die Schwierigkeit der Bestimmung des aus der Nahrung kommenden, also unverdaulichen Faeces-N und des aus der Nahrung stammenden, also umgesetzten Harn-N, zu überwinden. Aus zahlreichen langfristigen Versuchen, bei denen das Grundfutter für die einzelnen Perioden das gleiche ist, ermittelt er Vergleichswerte durch oft wiederholte Analysen des Faeces- und Harn-N bei eiweißfreiem Futter (0,04–0,05% N) unter Zulage von Cellulose (Filtrierpapier). Sie schwanken zwischen 1,5 und 3,0 mg Faeces-N pro 1 g N-freien Futters, sind aber für die einzelnen Individuen recht konstant. Das zu untersuchende Eiweiß wird in Mengen von 5 bzw. 10% dem Grundfutter beigemischt. Mit Ausnahme von Kartoffel- und Sojabohneneiweiß blieb die Verdaulichkeit immer annähernd dieselbe.

Folgendes Beispiel (S. 891, Tabelle XII, letzter Versuch) möge die Berechnung der biologischen Wertigkeit zeigen: tägliche N-Einnahme 37,5 mg N; in den Faeces 11,6 mg N. Davon sind 5,5 mg N (Faeces-N bei eiweißfreiem Futter) abzuziehen = 6,1 mg Nahrungsmittel N. Es sind dann umgesetzt: 37,5 – 6,1 = 31,4 mg N. Der Gesamt-N im Harn

¹ MARTIN u. ROBISON: Zitiert auf S. 96. ² LAUTER u. JENKE: Zitiert auf S. 96.

³ BORUTTAU: Biochem. Z. **69**, 225 (1915).

⁴ MITCHELL: J. of biol. Chem. **58**, 873 (1923).

⁵ HINDENHEIDE: Skand. Arch. Physiol. Berl. u. Lpz. **30**, 97 (1913); **31**, 259 (1914).

beträgt bei diesem Tier 19,2 mg; davon ist der Harn-N der N-freien Periode, 9,3 mg, abzuziehen — 9,9 mg. D. h. im Körper sind retiniert 31,4 — 9,9 = 21,5 mg N. Daraus errechnet sich die biologische Wertigkeit: $100 \cdot \frac{21,5}{31,4} = 68,4$.

Seit 1912 begannen OSBORNE und MENDEL einzelne Eiweißkörper zu verfüttern bei einer Kost, die nur Stärke, Fett und mineralische Salze enthielt. Die Basis ihrer Versuche war eine 28proz. „eiweißfreie Milch“, aus der so vollständig wie möglich Fett, Casein und Lactalbumin entfernt waren. Sie enthielt 0,7% N in unbekannter Form. Diese Methode war wertvoll für die vergleichende Wertigkeit verschiedener Nahrungsmittel und wurde von OSBORNE und MENDEL auch auf die Bestimmung der biologischen Wertigkeit der wichtigsten isolierten Eiweißkörper der Nahrungsstoffe ausgedehnt (s. unten).

7. Biologische Wertigkeit verschiedener Nahrungsmittel.

a) Bilanzversuche am Menschen.

Die einzelnen Zahlen variieren zum Teil recht erheblich. Der Hauptgrund dafür liegt in der verschiedenen Art der Versuchsdurchführung. Allgemein ergibt sich, daß animalische Eiweißkörper den vegetabilen überlegen sind, oder noch allgemeiner: den Maßstab für die biologische Wertigkeit gibt die chemische Zusammensetzung des zugeführten Eiweißes.

THOMAS¹ fand als Werte für die biologische Wertigkeit des Fleisches 104,7 und der Milch 99,7. Nachprüfungen seiner Untersuchungen, die insofern genauere Resultate vermuten lassen, als sie von längerer Dauer waren, ergaben vielfach andere Zahlen. MARTIN und ROBISON² finden für Milch nur die Hälfte des THOMASSchen Wertes (25—75%; im Mittel 51%). Nach ROSE und MACLEOD³ ist die biologische Wertigkeit des Fleisches niedriger als die der Milch. Die Versuchsdauer betrug 12—14 Tage. Bei Zufuhr von 0,076—0,081 g N pro Kilogramm fanden sie für Fleisch einen Ansatz von 1,4%, für Milch von 13,3%, für Milch und Brot 9,7%. Bei ihren Versuchen zeigte der Kot-N niedrigeren Wert als bei anderen Untersuchern (11—12% der Zufuhr). LAUTER und JENKE⁴ fanden, daß von Fleisch 115—120% zur Deckung der minimalen N-Ausscheidung erforderlich sind. ROSE, MACLEOD, BISBEY⁵ erreichten bessere Bilanzen mit Milcheiweiß allein oder mit Milch- und Broteiweiß als mit Fleischiweiß. Nach EDELSTEIN und LANGSTEIN⁶ beträgt bei Säuglingen die Wertigkeit für Frauenmilch 88%, für Kuhmilch 73%. Für diese Resultate sind nach ihnen nicht nur bessere Verdaulichkeit und Resorbierbarkeit, sondern die innere Qualität der Milcheiweißkörper verantwortlich.

Vielumstritten ist die Frage nach der biologischen Wertigkeit vegetabiler Eiweißkörper im Vergleich mit denen tierischen Ursprungs.

THOMAS findet eine wesentlich geringere biologische Wertigkeit für vegetabile Nahrungsmittel: Kartoffeln 79%, grobes Mehl 55,5%, feines Mehl 37%, Weizen 40%, Mais 29,5%. Seine Ergebnisse finden Bestätigung durch RUBNER⁷, der angibt, daß man vom Broteiweiß fast dreimal, vom Mais fast einmal soviel haben muß, um ein Minimum zu erreichen (mit Fleisch und Milch läßt sich bei einer

¹ THOMAS: Zitiert auf S. 96.

² MARTIN u. ROBISON: Zitiert auf S. 96.

³ ROSE u. MACLEOD: J. of biol. Chem. **66**, 847 (1925).

⁴ LAUTER u. JENKE: Zitiert auf S. 96.

⁵ ROSE, MACLEOD u. BISBEY: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21**, 143 (1923).

⁶ EDELSTEIN u. LANGSTEIN: Zitiert auf S. 95.

⁷ RUBNER: Arch. Anat. u. Physiol., Phys. Abtg. 1915/19 (zahlreiche Einzelarbeiten).

Gesamtzufuhr von 2400 Cal mit 25 g, mit Kartoffeln mit 33 g, mit Brot erst mit 82 g Eiweiß ein N-Gleichgewicht erreichen). Die geringere Wertigkeit des Broteiwisses gegenüber dem Kartoffeleiweiß bestätigten BORUTTAU¹ und ABDERHALDEN², LAUTER und JENKE³. Nach ABDERHALDEN besteht zwischen Roggenbrot und weißem Brot kein Unterschied. Bei Übergang von Kartoffel- zur Brotkost nimmt die N-Ausscheidung im Urin zu. Nach LAUTER und JENKE sind von Kartoffeln 120–135%, von Weizenmehl 160–175% nötig, um die minimale N-Ausscheidung zu decken. MARTIN und ROBISON⁴ fanden für Weizen etwa dieselbe biologische Wertigkeit wie THOMAS (31–35).

Die hohe biologische Wertigkeit für Kartoffeln erkennen fast alle Untersucher an. HINDHEDE⁵ erreicht bei einer Kartoffel-Fettkost bei 3900 Gesamtkalorien bei einem 70 kg schweren Menschen mit 25 g verdaulichem Eiweiß, ABDERHALDEN, EWALD, FODOR, RÖSE² mit 28 g, ROSE-COOPER⁶ mit 29 g, DIENES⁷ mit 27,7 g bei relativ niedriger Gesamtkalorienzahl N-Gleichgewicht.

Große Differenzen bestehen aber bei den Ergebnissen der biologischen Wertigkeit des Getreideeiweißes.

HINDHEDE⁵ findet im Gegensatz zu den oben erwähnten Versuchen von THOMAS, RUBNER u. a., daß die Eiweißkörper von Fleisch, Kartoffeln und auch Brot die des Körpers Gramm für Gramm zu ersetzen vermögen. Nach ihm genügen 17,2–19,8 g (1914), nach späteren Versuchen (1926) 22 g verdauliches Broteiwiss bei 3000 Cal. HINDHEDE erklärt seine Differenzen mit anderen Untersuchern damit, daß bei ihnen die N-arme Diät nicht lange genug gegeben wurde. Die höchste biologische Wertigkeit wird erst nach langdauernder N-armer Diät erreicht, wenn alles Übergangseiwiss eingeschmolzen ist. Nach ihm sind die Versuche mit Brot von THOMAS und RUBNER, von CHITTENDEN⁸ u. a. keine Minimumversuche gewesen, da die N-Mengen im Harn bei RUBNER durchschnittlich 13 g, bei CHITTENDEN 7–8 g betragen haben, während sie in seinen eigenen Versuchen bis unter 3 g, nie über 5 g lagen. Versuche mit einzelnen Getreidearten (Roggen, Hafer, Weizen, Mais) sind ferner von verschiedenen amerikanischen Forschern (SHERMAN⁹, MORGAN und HINTZE¹⁰, MURLIN, MATTIL und ARSTIN¹¹, NEUMANN, MARTIN und ROBISON) angestellt worden. Ihre Resultate liegen zwischen denen von RUBNER und HINDHEDE, meist nach der unteren Grenze zu. Über Einzelheiten wird noch gestritten – mit mehr Temperament, als unbedingt erforderlich ist.

Zur Kritik aller dieser Versuche ist hervorzuheben, daß in vielen von ihnen die Ausnützbarkeit des untersuchten Brotes nicht bestimmt, sondern nur schätzungsweise in Rechnung gestellt wurde. Nun besitzt gerade Brot eine schlechte und wechselnde Ausnützbarkeit der vegetabilen Eiweißkörper im Darm, die für manche Brotarten einen N-Verlust von 2,8–3 g im Stuhl beträgt (d. h. annähernd 20 g Eiweiß), und die daher sicher eine Rolle spielt. RUBNER¹² (1919) hat in dieser Richtung während des Krieges vergleichende Untersuchungen

¹ BORUTTAU: Zitiert auf S. 97.

² ABDERHALDEN, EWALD, FODOR u. RÖSE: Arch. f. Physiol. **160**, 511 (1915).

³ LAUTER u. JENKE: Zitiert auf S. 96.

⁴ MARTIN u. ROBISON: Zitiert auf S. 96.

⁵ HINDHEDE: Zitiert auf S. 97; Biochemic. J. **20**, 330 (1926).

⁶ ROSE-COOPER: J. of biol. Chem. **30** (1917).

⁷ DIENES: Biochem. Z. **123**, 128 (1921).

⁸ CHITTENDEN: Physiological economy in nutrition. New York 1904. The Nutrition of man. New York 1907.

⁹ SHERMAN und Mitarbeiter: Zitiert auf S. 89.

¹⁰ MORGAN u. HEINZ: J. of biol. Chem. **37**, 235 (1919).

¹¹ MURLIN, MATTIL u. ARSTIN: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **23**, 282 (1926).

¹² RUBNER: Zitiert auf S. 98.

über den Wert der verschiedenen vegetabilen Nahrungsmittel und verschiedener Arten von Roggenbrot durchgeführt — die allerdings in keinen Beziehungen stehen zu Gleichgewichtsversuchen. Sicherlich ist die Verarbeitung des Getreides von Einfluß. KLEIN, FUNK, HARROW und PINE¹ konnten im Sinne RUBNERS zeigen, daß die äußeren Schichten des Getreides die für die Ernährung wertvolleren Eiweißkörper enthalten. Sie lassen es allerdings offen, ob diese Unterschiede auf dem Eiweiß- oder Vitamingehalt beruhen.

Eine weitere Rolle spielt nach FRIEDBERGER² und RICHET und MONCEAU³ die Zubereitung der Eiweißkörper. Nach ihnen soll die Koagulation des Eiweißes bei sehr langer Erhitzung die biologische Wertigkeit wesentlich beeinflussen. Das Ergebnis änderte sich nicht bei reichlicher Zufuhr von Vitaminen. Diese Versuche werden neuerdings von kritischen Nachuntersuchern abgelehnt (SCHEUNERT, SCHIEBLICH, WAGNER⁴, WIDMARK, STENQVIST⁵, v. GRÄWENITZ⁶).

Sojabohneneiweiß ist nach ROSE, MACLEOD und BISBEY⁷ ebenso wirksam wie Fleisch, etwas geringer als Milcheiweiß. In späteren Versuchen finden sie für Sojabohnen allerdings eine niedrigere biologische Wertigkeit (1925). Nach JOHNS und FINKS⁸ sind Mischungen von Sojabohnen mit Weizeneiweiß 2–3mal wirksamer als Weizeneiweiß allein.

b) Bilanzversuche an Tieren.

Nach MITCHELL⁹ weicht die biologische Wertigkeit bei verschiedenen Tierarten nicht erheblich ab. So findet er mit Roggeneiweiß bei Ratten eine biologische Wertigkeit von 58 (46–69), bei Schweinen von 48. HART und STEENBOCK¹⁰ finden, daß auch das Huhn das Eiweiß genau so verwertet.

McCOLLUM¹¹ bestimmte die biologische Wertigkeit von Getreide mit Milcheiweiß, indem er (nach FOLIN) den Kreatiningehalt im Urin untersuchte und daraus den gesamten endogenen N berechnete, in der Annahme, daß dieser 5,5mal den Kreatinin-N ausmacht. Er findet für Weizen- und Hafereiweiß Werte von durchschnittlich 46, für Casein 67 und Milcheiweiß 80.

Große Versuchsreihen liegen vor an Ratten. Bei ihnen wird nach MITCHELL⁹ die minimale N-Ausscheidung in 1–4 Tagen erreicht. McCOLLUM und SIMMONDS¹² finden folgende biologische Wertigkeiten: für Milcheiweiß 100, für Hafereiweiß, Hirseieiweiß 75, Weizen, Mais und Reis 50, Bohnen und Erbsen 25. Auch OSBORNE und MENDEL¹³ (1918) weisen darauf hin, daß das Eiweiß des Hafers dem von Mais und Weizen überlegen ist.

Die größten Versuchsreihen liegen vor von MITCHELL⁹ und seinen Mitarbeitern. Sie verwenden bei ihren Versuchen Eiweißkörper verschiedener Konzentrationen (5 und 10%) und finden eine Abnahme der biologischen Wertigkeit bei zunehmender Konzentration. Diese Abnahme hängt also ab von der Eiweißkonzentration der Nahrung und nicht von der Gesamteiweißzufuhr. Als Er-

¹ KLEIN, FUNK, HARROW u. PINE: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **23**, 20 (1925).

² FRIEDBERGER: Klin. Wschr. **1926**, 1966 — Münch. med. Wschr. **1926**, 1017, 1069; **1927**, 1573.

³ RICHET u. MONCEAU: Presse méd. **33**, Nr 70, 1173 (1925).

⁴ SCHEUNERT u. WAGNER: Dtsch. med. Wschr. **1927**, 1258; **1928**, 689.

⁵ WIDMARK u. STENQVIST: Münch. med. Wschr. **1927**, 1955.

⁶ v. GRÄWENITZ: Klin. Wschr. **1927**, 1635.

⁷ ROSE, MACLEOD u. BISBEY: Zitiert auf S. 98.

⁸ JOHNS u. FINKS: Amer. J. Physiol. **55**, 455 (1921).

⁹ MITCHELL u. Mitarbeiter: J. of biol. Chem. **58**, 905 (1923/24); **68**, 183 (1926); **71**, 429 (1927).

¹⁰ HART u. STEENBOCK: J. of biol. Chem. **42**, 167 (1920).

¹¹ McCOLLUM: Amer. J. Physiol. **29**, 215 (1911) — Wis. Agr. Exp. Sta. Res. Bull. **1912**, Nr 21 — J. of biol. Chem. **19**, 329 (1914).

¹² McCOLLUM u. SIMMONDS: J. of biol. Chem. **33**, 304 (1918); **37**, 155 (1919).

¹³ OSBORNE u. MENDEL: J. of biol. Chem. **34**, 521 (1918).

klärung führt MITCHELL an, daß der größere Einstrom von Aminosäuren vom Darm aus weniger ökonomisch ist (fraktionierte Dosen werden besser ausgenutzt), und daß dann bei zeitweisem Überschuß von Eiweißkörpern Aminosäuren zu Oxydationszwecken Verwendung finden.

MITCHELL und Mitarbeiter finden als biologische Wertigkeit an Ratten die in folgender Tabelle zusammengestellten Zahlen:

	Bei Verfütterung von	
	5—8 Gewichts- prozent	8—10 Gewichts- prozent
Milch	93	85
Gesamtei		94
Eieralbumin		83
Casein	71	—
Kalbfleisch	97	62 ¹
Ochsenfleisch	92	69 ¹
Herz	—	74
Leber	—	77
Niere	—	77
„Tankage“ (Abfälle bei der Fleischkonservenfabrikation).	—	32
Hafer	79	65
Roggen	72	60
weißes Mehl	—	52
Mais	72	60
Reiskleie	86	67
Kartoffeln	68	67
Bohnen (gekocht)	29	38
Sojabohnen	73	64
Schiffsbohnen	—	38
Baumwollsaamen	—	66
Kakao	—	37
(Milch und Kakao)	—	63—70
Kokosnuß	77	58
Hefe	85	67

Als Gesamtergebnis findet MITCHELL, daß die Unterschiede im Nährwert zwischen tierischen und pflanzlichen Eiweißkörpern nicht so groß sind, wie frühere Untersucher geglaubt haben, wenn auch die tierischen doch deutlich überlegen sind.

MITCHELL konnte bei seinen Untersuchungen eine weitere wichtige Feststellung machen. Er wies nach, daß die biologische Wertigkeit von Mischungen nicht das Mittel der biologischen Wertigkeiten der einzelnen Eiweißkörper ist, daß vielmehr Mischungen oft eine höhere biologische Wertigkeit zeigen als die einzelnen Eiweißkörper allein. So findet er z. B. eine biologische Wertigkeit für

$$\begin{array}{rcl}
 \text{in Wirklichkeit} & \frac{3}{4} \text{ Roggen (10\%)} + \frac{1}{4} \text{ Milcheiweiß (10\%)} & = 75,7 \\
 \text{berechnet} & \text{Roggen allein} + \text{Milch allein} & = 67,1 \\
 & \text{d. h. eine Verstärkung von} & \underline{8,6}
 \end{array}$$

D. h. die biologische Wertigkeit der aus tierischen und pflanzlichen Eiweißstoffen bestehenden Futtergemische ist höher als die des pflanzlichen und tierischen Eiweißes allein.

¹ Je mehr Bindegewebe eine Fleischsorte enthält, desto niedriger ist ihre biologische Wertigkeit. Fleischweiß kann ohne Extraktivstoffe verabreicht die Milcheiweißwerte erreichen, mit Extraktivstoffen liegen sie tiefer.

Aus diesen wichtigen Befunden ergibt sich für die Frage des minimalen N-Gleichgewichts, daß *es nicht nur für jeden einzelnen Eiweißkörper ein bestimmtes Minimum gibt, sondern daß auch jedem Gemisch verschiedener Eiweißkörper sein eigenes, vorläufig nicht mit anderen Methoden als dem biologischen Versuch zu bestimmendes Minimum zukommt.*

Wir wissen heute, daß die tierischen Eiweißkörper so hochwertig sind, weil sie alle Komponenten in dem Mengenverhältnis enthalten, wie sie zum Aufbau der Körpereiweißsubstanzen nötig sind. Je weiter sie sich darin von diesen entfernen, desto minderwertiger werden die Eiweißkörper.

OSBORNE und MENDEL¹ führten ihre Versuche an ausgewachsenen Ratten durch, die sie zuerst ad libitum Nahrungsgemische fressen ließen, da der Appetit der beste Maßstab für die physiologischen Bedürfnisse ist. Bleibt dann über lange Zeit das Körpergewicht konstant, so geben die Werte noch nicht den minimalen Eiweißbedarf an. Man muß, um diesen zu bestimmen, mit den Eiweißmengen so weit heruntergehen, bis leichter Gewichtsabfall eintritt und dann durch geringe Zufuhr das Gleichgewicht wieder herstellen. Erschwert ist die Beurteilung bei dieser Methode durch den Wechsel in der Gesamtnahrungsaufnahme, weil die Tiere eine überschüssig gereichte Nahrung ad libitum aufnehmen konnten, die allerdings qualitativ eine genau bestimmte Zusammensetzung hatte. Viel idealer ist es, genau äquivalente Mengen energetischer Nahrungsstoffe zu geben. Solche Versuche machten OSBORNE und MENDEL später, konnten aber die Resultate ihrer ersten Methode bestätigen. Alle Versuche der Amerikaner, die hauptsächlich an Ratten und Mäusen gemacht wurden, verzichteten mit Ausnahme der Versuche von MITCHELL auf eine genaue Bilanz des N und setzen voraus, daß Gewicht und N-Gleichgewicht parallel gehen. Ob das immer der Fall ist, kann bezweifelt werden. Immerhin besitzen die Versuche doch alle eine überzeugende Kraft, weil sie in großen Reihen durchgeführt sind, bei denen sich etwaige Schwankungen ausgleichen und da die Tiere sich allgemein wohl befanden. Ganz besonders bei kleinen Tieren würden sich Ausfallserscheinungen leicht bemerkbar machen.

Schwerer wiegende Fehlerquellen liegen in der von OSBORNE und MENDEL verwandten „eiweißfreien Milch“, die sie den Nahrungsgemischen als Vitamin- und Salzquelle zusetzten.

OSBORNE und MENDEL verwandten als Vitaminquelle in ihren Standarddiäten eine „eiweißfreie Milch“, die kein Fett, Casein und Lactalbumin, sondern nur Milchzucker und die gewöhnlichen in der Milch vorhandenen Mineralsalze enthält. Darin sind noch vorhanden etwa 0,7% N in nichtbekannter Form, d. h. bei Benutzung der 28proz. Lösung 1,22% des Gesamtnahrungsgemisches. Nach Versuchen von McCOLLUM und DAVIS² muß man die Resultate der alten OSBORNESchen und MENDELSchen Versuche anders bewerten, als die Autoren selbst, da in ihrer „eiweißfreien Milch“ noch N-haltige Stoffe unbekannter Natur von großem Einfluß enthalten sein müssen. Besonders sind die Versuche falsch, in denen sie behaupten, Gleichgewicht ohne Lysin erreicht zu haben und die, in denen es ihnen gelang, mit Gliadin und eiweißfreier Milch Gleichgewicht zu erzielen. Nach McCOLLUM und DAVIS ist die eiweißfreie Diät wahrscheinlich nicht lysinfrei. In späteren Versuchen (1914) begegneten daher OSBORNE und MENDEL diesem Einwand, indem sie eine „künstliche eiweißfreie Milch“, die aus Milchzucker, Mineralsalzen mit Zusatz von Spuren von Mangan, Jod, Fluor und Aluminium bestand, verwandten.

Als weitere Fehlerquelle der Versuche kommt hinzu, daß die Kenntnisse über die in den einzelnen verfütterten Eiweißkörpern enthaltenen Aminosäuren noch recht lückenhaft sind. Nach MITCHELL kommt man nur dann zum Ziel, wenn Mischungen von Aminosäuren verfüttert und alle fertigen Eiweißkörper

¹ OSBORNE u. MENDEL: J. of biol. Chem. **13**, 233 (1912); **18**, 1 (1914); **20**, 351; **22**, 241 (1915); **29**, 69 (1917); **34**, 521; **35**, 19 (1918); **37**, 557 (1919); **41**, 275 (1919).

² McCOLLUM u. DAVIS: J. of biol. Chem. **20**, 641 (1915).

ganz ausgeschaltet werden. Zu diesem Vorschlag wäre allerdings zu sagen, daß wir noch recht weit davon entfernt sind, alle einzelnen Bausteine der Eiweißkörper restlos zu kennen.

Nach den neueren Kenntnissen ist weiter zu berücksichtigen, daß das Fehlen von *Vitaminen* bei Benutzung der künstlichen „eiweißfreien Milch“ manche Fehler bedingt. In bezug auf die Rattenversuche ist hervorzuheben, daß die Ratte kein Vitamin C braucht, so daß die alten Rattenversuche mit die wertvollsten sind.

8. Die biologische Wertigkeit von Aminosäuren und isolierten Eiweißkörpern.

Die neueren Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel weisen darauf hin, daß die Gewebe nicht die fertigen Eiweißkörper, sondern die Aminosäuren benötigen. Einige dieser Aminosäuren vermag der Organismus nach der heutigen Auffassung selbst aufzubauen, andere, wie Tryptophan, Tyrosin, Cystin, müssen von außen zugeführt werden. Darum wurden zur Analyse des Eiweißstoffwechsels Methoden herangezogen, mit denen bestimmte aus der Nahrung herausgenommene Aminosäuren und niedere Eiweißkörper einzeln geprüft wurden.

Von prinzipieller Bedeutung sind die seit 1912 von OSBORNE und MENDEL¹ durchgeführten Untersuchungen über die biologische Wertigkeit isolierter Eiweißkörper, weil sie beweisen, daß das Problem des minimalen N-Gleichgewichts ohne Wachstum, also der Ersatz des Gewebsverlustes, mit bedeutend weniger Aminosäuren zu erreichen ist, als sie für das Wachstum notwendig sind. So konnten OSBORNE und MENDEL z. B. nachweisen, daß die minimale N-Ausscheidung mit geringen Mengen Lysin (wie sie in der natürlichen eiweißfreien Milch enthalten sind) gedeckt werden kann, während zur Erreichung des Wachstums größere Mengen dieser Aminosäure unbedingt erforderlich sind.

Man muß unterscheiden zwischen physiologisch vollkommenen und unvollkommenen Eiweißkörpern. Es ist Definitionssache, ob man diese Bezeichnung anwenden will für die Aufgabe der Eiweißkörper, das minimale N-Gleichgewicht herzustellen, oder ob man sie brauchen will für die Erfüllung der Aufgaben des Eiweißes für das Wachstum. Wir wenden sie für das minimale N-Gleichgewicht an. Bei den unterwertigen Eiweißkörpern fehlen im Molekül bestimmte Aminosäuren. Dieses Defizit kann — wie weiter unten zu zeigen sein wird — mit Erfolg gedeckt werden durch Zusatz der fehlenden Aminosäuren.

Der Organismus muß, um die für seine Gewebe charakteristischen Eiweißkörper zu synthetisieren, aus den ihm in der Nahrung angebotenen diejenigen aussuchen, deren er gerade bedarf. Bleibt dabei ein Rest eines Polypeptidkomplexes von Eiweißmolekülen der Nahrung übrig, der als Baustoff nicht mehr nötig ist, so verfällt er der Verwendung als Brennmaterial. Wenn umgekehrt auch nur eine einzige Aminosäure im Nahrungseiweiß zufällig nicht enthalten ist, so müssen Eiweißmoleküle aus dem Körperbestande herausgebrochen werden, die diese Aminosäure besitzen, wobei wiederum der übrigbleibende Polypeptidkomplex zu energetischen Zwecken gebraucht wird.

ARDERHALDEN² hat dies in seinem Gesetz des Minimums folgendermaßen ausgedrückt: „Der Umfang der Synthese aus den Spaltstücken richtet sich nach den in der geringsten Menge vorhandenen Bausteinen.“ Dieses Gesetz

¹ OSBORNE u. MENDEL: J. of biol. Chem. **12**, 473; **13**, 233 (1912); **17**, 325 (1914); **20**, 351 (1915); **25**, 1 (1916); **59**, 339 (1924) = Hoppe-Seyler's Z. **80**, 307 (1912) = Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **21**, 87 (1923).

² ARDERHALDEN: Zbl. Physiol. u. Path. d. Stoffwechs. **1906**, 225.

ist aber heute in seiner Gültigkeit eingeschränkt, seitdem bewiesen ist, daß tierische Zellen in weitem Umfang fähig sind, gewisse Aminosäuren aus anderen zu bilden. Einzelne Monoaminosäuren, z. B. Glykokoll, können im Organismus gebildet werden. Für die Glutaminsäure ist es noch zweifelhaft. Sicher ist, daß Prolin, Cystin, die Diaminosäuren und vor allem die Aminosäuren der cyclischen Reihe nicht aus irgendwelchen Bausteinen aufgebaut werden können. Alle diese Aminosäuren, dahin gehören besonders Cystin (als Träger des nicht oxydablen Schwefels), Tyrosin, Tryptophan (als Ausgangspunkte für Adrenalin und Blutfarbstoff), Lysin (beim wachsenden Organismus), muß der Körper mit der Nahrung zugeführt erhalten.

a) Versuche mit reinen Aminosäuregemischen.

ABDERHALDEN¹ hat solche Versuche von nur 8tägiger Dauer an Hunden angestellt. Er erhielt dabei vorübergehend N-Gleichgewicht. OSBORNE und MENDEL² (1915) konnten an Ratten kein Gleichgewicht erreichen bei Verwendung von Aminosäuregemischen aus Tryptophan, Cystin, Histidin, Phenylalanin, Prolin und Ammoniumcitrat oder Harnstoff. „Alle Versuche schlugen fehl, selbst bei genügender Zufuhr von eiweißfreier Nahrung, anorganischen Salzen und akzessorischen Nährstoffen, selbst bei Zusatz von 0,5% Eiweiß, wie es in der eiweißhaltigen Milch enthalten war. Die Tiere nahmen dabei ebenso schnell ab, als ob die Aminosäuren nicht gegeben wären.“ Dieselben negativen Resultate konnte MITCHELL³ an Mäusen erreichen. Er ersetzte in seinen Versuchen das 18proz. Casein, mit dem er über lange Zeit Gleichgewicht erzielte, durch 18% der bekannten 17 in Eiweißkörpern enthaltenen Aminosäuren. Von diesen wurden nur Serin und Oxyprolin fortgelassen. In weiteren Versuchen mit 8—15 verschiedenen Aminosäuren konnte er die Lebensdauer der Tiere verlängern, aber nur vorübergehend (in Perioden zwischen 15—35 Tagen) Gleichgewicht erreichen. Ließ er Tryptophan fort, so war die Lebensdauer kürzer, während ein Fortlassen von Tyrosin oder Tyrosin plus Phenylalanin keine abweichenden Resultate gab. MITCHELL glaubt sich aus seinen Versuchen zu dem Schluß berechtigt, daß einige Aminosäuren spezifische Funktionen im Stoffwechsel haben müssen neben der einfachen Aufgabe als Aufbaumaterial von Körpereiweiß (s. Theorien des Eiweißminimums). ACROYD und HOPKINS⁴ fanden ebenfalls an Mäusen, daß Arginin und Histidin sowie Tyrosin und Phenylalanin einander ersetzen konnten, nach STEWART und PAGE⁵ vermag dies nur das Arginin. ROSE und COX⁶ haben mit größerem Erfolg Aminosäuren statt Eiweißkörper verfüttert.

Hervorgehoben muß aber werden, daß von den wichtigsten Aminosäuregruppen bisher nur racemische Gemische verfüttert werden konnten — die Zerlegung in die optisch aktiven Formen ist bisher noch nicht ausgeführt —, deren Zufuhr meist zu schweren Verdauungsstörungen führte (LAUTER und JENKE⁷).

Eine große Anzahl von Versuchen liegt vor über die Frage, wie weit Ammoniumsalze und Harnstoff zur Deckung des minimalen N-Gleichgewichtes

¹ ABDERHALDEN u. Mitarbeiter: Hoppe-Seylers Z. **78**, 1, 292; **80**, 136, 160; **82**, 1, 21 (1912); **84**, 189 (1913); **96**, 1 (1916).

² OSBORNE u. MENDEL: Zitiert auf S. 102.

³ MITCHELL: J. of biol. Chem. **26**, 231 (1916); **36**, 501 (1918).

⁴ ACROYD u. HOPKINS: Biochemic. J. **10**, 551 (1916).

⁵ STEWART u. PAGE: Biochemic. J. **19**, 1101 (1925).

⁶ ROSE u. COX: J. of biol. Chem. **61**, 747 (1924).

⁷ LAUTER u. JENKE: Zitiert auf S. 96.

verwandt werden können. Hier stehen insbesondere die Befunde von GRAFE¹ und seinen Mitarbeitern denen ABDERHALDENS² und seiner Schüler gegenüber. GRAFE konnte in Versuchen, ausgehend von der minimalen N-Ausscheidung und später vom minimalen N-Gleichgewicht, bei Schweinen mit Ammoniumsalzen plus Harnstoff positive Bilanzen erzielen. Er nimmt an, daß es zu einer Synthese von Eiweißkörpern kommt. ABDERHALDEN gelangte nicht zu so günstigen Ergebnissen. Er fand in Versuchen von 103 resp. 111 Tagen Dauer, daß es gelingt, eine gewisse N-Retention zu erzielen und zwar nimmt er an, daß diese in Form von nicht eiweißhaltigem N geschieht. UNDERHILL und GOLDSCHMIDT³ fanden ebenfalls N-Retention, ohne daß der gesamte Gewebsverlust ersetzt werden konnte, aber nur nach Verabreichung von organischen Ammoniumsalzen, nicht nach Ammoniumchlorid. TAYLOR und RINGER⁴ erzielten demgegenüber mit Ammoniumcarbonat positive Bilanzen. Harnstoff vermag nach Untersuchungen von McCOLLUM⁵ an Schweinen, von OSBORNE und MENDEL an Ratten keinen Eiweißverlust zu ersetzen.

b) Versuche mit isolierten Eiweißkörpern.

a) *Physiologisch unvollkommene Eiweißkörper, d. h. solche, mit denen es nicht gelingt, ein minimales N-Gleichgewicht zu erreichen.*

Gelatine: [enthält kein Tryptophan und Tyrosin und nur eine Spur Cystin; ist ausreichend im Lysingehalt (DAKIN 1920)]. Hierüber liegen bereits ausgedehnte ältere Versuche vor. Schon VOIT erkannte, daß reine Gelatine als alleinige Eiweißquelle N-Verlust nicht verhüten kann. Dasselbe fanden OERTUM (1879, er konnte $\frac{1}{2}$ des Eiweißes durch Gelatine ersetzen), MUNK (1894), POLLITZER (1885), KIRCHMANN (1900), KAUFMANN (1901, konnte in Selbstversuchen und an Hunden zwischen $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{5}$ der Nahrung ersetzen), RONA, MÜLLER (1906); MURLIN (1907, sparte an Hunden auf kurze Zeit 63%; an Menschen konnte er mit einer Nahrung, die zu $\frac{2}{3}$ aus Gelatine bestand, für einige Tage die minimale N-Ausscheidung decken). ABDERHALDEN (1907) konnte bei einem Alkaptonuriker bei Zusatz von Tryptophan, Cystin, Tyrosin, Phenylalanin, Leucin, Alanin, Glutaminsäure, Asparaginsäure zur Gelatine etwa die Hälfte des Eiweißes ersetzen. Bestätigung fanden die Gelatineversuche an Ratten von OSBORNE und MENDEL (1915), an Schweinen von McCOLLUM (1911 15, Gelatine kann nur 50–60% Eiweiß ersetzen); BORUTTAU (1919 an Menschen); RUBNER (Gelatine spart 30–40% Körpereiß dann, wenn es in relativ kleinen Dosen gegeben wird, nicht mehr bei großen); ROBISON⁶ (dort Literatur zusammengestellt).

Leim: (Tyrosin, Tryptophan und Cystin in geringen, Glykokoll in größeren Mengen vorhanden) vermag nach KAUFMANN (1901) die minimale N-Ausscheidung nur zu 40% zu decken.

Zein: (im Mais enthalten; darin fehlen Tryptophan, Lysin und Glykokoll). OSBORNE und HARRIS konnten 1903 Ratten damit ins N-Gleichgewicht bringen. 1914 15 fanden OSBORNE und MENDEL, daß dazu ein geringer Tryptophanzusatz (3%) nötig ist. Sie konnten so Ratten 152 Tage am Leben erhalten. An Schweinen fand McCOLLUM (1911 12) Zein zu 80% wirksam, um den Verlust endogener N-Verluste auszugleichen (die Tiere schieden 27% des Zein-N

¹ GRAFE und Mitarbeiter: Hoppe-Seylers Z. **77**, 1: **78**, 485; **82**, 347; **83**, 25 (1912); **84**, 69, 86, 347 (1913); **90**, 95 (1914).

² ABDERHALDEN und Mitarbeiter: Zitiert auf S. 104.

³ UNDERHILL u. GOLDSCHMIDT: J. of biol. Chem. **15**, 341 (1913).

⁴ TAYLOR u. RINGER: J. of biol. Chem. **14**, 407 (1913).

⁵ McCOLLUM: Amer. J. Physiol. **25**, 120 (1909). ⁶ ROBISON: Zitiert auf S. 86.

aus; 73 % wurden zum Aufbau zurückgehalten). Bei all diesen Versuchen vermutete noch niemand die Notwendigkeit genügender Vitaminzufuhr.

β) Physiologisch vollkommene Eiweißkörper, d. h. solche, mit denen es gelingt, die minimale N-Ausscheidung zu decken.

Es sollen hier nur die wichtigsten Untersuchungsergebnisse der Literatur mitgeteilt werden:

Lactalbumin: (enthält 8,1 % Lysin und verhältnismäßig große Tryptophanmengen). OSBORNE und MENDEL (1917) erreichten damit bei Versuchen von 21 bis 84 Tagen Dauer N-Gleichgewicht bei Verwendung ihrer eiweißfreien Milch. Es genügen zur Erzielung des minimalen N-Gleichgewichts kleinere Mengen als von Casein, Edestin oder Gliadin. OSBORNE und MENDEL führen das zurück auf den Lysingehalt. Die Versuche mit konstanter Energiezufuhr bestätigen das Verhältnis Lactalbumin: Casein: Edestin = 9,3 : 15,5 : 13,8.

Casein: [enthält Cystin nur in Spuren (0,6 %); 7,6 % Lysin]. Trotz des Fehlens von Glykokoll ist Casein ein vollkommener Eiweißkörper, ein Beweis dafür, daß die Gewebe höherer Tiere gewisse Aminosäuren aufzubauen vermögen. Bei Herabgehen bis auf 9 % Caseingehalt des Nahrungsgemisches (unter Verwendung der eiweißfreien Milch) tritt bei Ratten das Aufhören des Wachstums ein (OSBORNE und MENDEL 1915). Wirksam ergänzt werden kann das Casein durch Cystinzusatz. ABDERHALDEN konnte 1915, 16 an Hunden, 1922 an Ratten zeigen, daß hydrolysiertes Casein, von dem Lysin abgespalten ist, negative N-Bilanzen ergibt.

Edestin: [Eiweißkörper des Weizens und Hanfsamens (enthält wenig Lysin, 1,65 %)] ist nach OSBORNE und MENDEL (1915) etwa gleichwertig dem Casein. Durch Lysinzusatz kann es vollkommener gemacht werden.

Gliadin: [Eiweißkörper des Weizens, in dem Lysin nur in Spuren (0,16 % nach OSBORNE und MENDEL, 1,21 % nach VAN SLYKE, LEAVENSWORTH und VINOGRAD 1915), wenig Glykokoll, Arginin und Histidin enthalten ist. Es enthält 25 % Ammoniak.] OSBORNE und MENDEL konnten durch Gliadinfütterung N-Gleichgewicht bei Verwendung ihrer eiweißfreien Milch erzielen, normales Wachstum bei Zusatz von 3 % Lysin. Es ist biologisch allerdings viel minderwertiger als Lactalbumin und Casein. McCOLLUM und DAVIS (1915) konnten an Ratten mit Gliadinfütterung ohne eiweißfreie Milch nur teilweises Gleichgewicht erzielen. Die besseren Erfolge OSBORNES und MENDELS beruhen auf der Benutzung der „natürlichen eiweißfreien Milch“, die wahrscheinlich nicht lysinfrei ist (s. oben S. 102).

Eine große, hauptsächlich amerikanische Literatur liegt vor über die Fähigkeiten der einzelnen Eiweißkörper, sich in ihrer Wirksamkeit zu ergänzen. Im einzelnen sind die Angaben allerdings noch sehr widerspruchsvoll. McCOLLUM und SIMMONDS, die 1925 die Literatur darüber in einem 27 Seiten langen Kapitel ihres Buches „The Newer Knowledge of nutrition“ zusammengestellt haben, kommen zu dem Ergebnis: „Die experimentelle Arbeit, auf der diese Diskussion aufgebaut ist, stellt das konfuseste Kapitel der Ernährungsliteratur dar.“

e) Versuche mit verdauten Eiweißkörpern.

Die Versuche wurden in erster Linie angestellt, um ein Urteil über die Möglichkeit einer Eiweißsynthese zu gewinnen. Sie sollen hier nur kurz erwähnt werden. Die ersten Untersuchungen unternahm LOEWI¹ mit autolysiertem Gewebe von frischem Pankreas an Hunden. Später zeigten auch ABDERHALDEN

¹ LOEWI: Arch. f. exper. Path. 48, 303 (1902).

und RONA¹ an Mäusen und Hunden, daß es gelingt, die Tiere mit abiureten, verdauten Eiweißkörpern bei Fett- und Kohlehydratfütterung, nicht bei Fettfütterung allein, im N-Gleichgewicht zu erhalten. 1909² konnten sie ein Kind mit rectal zugeführtem Fleisch, das durch Ptyalin und Erepsin vollkommen verdaut war, 15 Tage im N-Gleichgewicht halten. LESSER³, der allerdings nur Fett fütterte, konnte diese Versuche nicht bestätigen. Nach VAN SLYKE und WHITE⁴ ist die Aufrechterhaltung des N-Gleichgewichtes mit verdauten Produkten weniger leicht als mit ganzem Eiweiß. ABDERHALDEN⁵ konnte 1913 Hunde 100 Tage lang ernähren mit Fleisch, das durch Enzyme des Magens, Pankreas und Darms zu Aminosäuren abgebaut war. Damit hat er den Beweis erbracht, daß Eiweißsynthese möglich ist, wenn die Diät alle wesentlichen Aminosäuren, die zum Gewehsaufbau nötig sind, enthält. Negative Resultate erhielt er beim Fortlassen von Tyrosin und Tryptophan. Diese ABDERHALDENSche Methode ist für die meisten Eiweißgemische nicht anwendbar, da viele Aminosäuren durch die Autolyse zerstört werden. Es bestehen Unterschiede zwischen fermentativ verdauter und durch Säure oder Alkali gespaltenen Nahrung. Nach HENRIQUES⁶ bedingt fermentativ verdaute Nahrung Gleichgewicht, durch Säure gespaltene keins. So wird z. B. gewöhnliches Casein zu 96% ausgenutzt, durch Säure hydrolysiertes zu fast 99%, durch Alkali hydrolysiertes nur zu 60% und bei stärkerer Erhitzung (unter Druck von 4 Atmosphären) nur zu 40% (VOIT und ZISTERER⁷, MÜLLER und MURSCHAUSER⁸). Anscheinend läßt sich ferner ein N-Gleichgewicht mit abgebauten Eiweißkörpern leichter bei reichlicher K.H.-Zufuhr, also vom Standpunkt des Eiweißminimums aus herstellen, als bei Fettdiät.

9. Das minimale N-Gleichgewicht am pathologischen Organismus.

Die Untersuchungen über das minimale N-Gleichgewicht am kranken Organismus, besonders bei solchen Zuständen, die mit einer sicheren Einschmelzung von Körpereiß einhergehen, sind besonders deshalb wichtig, weil sie die Frage beleuchten können, ob der minimale N-Umsatz durch Zellstoffwechsel, also durch Zugrundegehen verbrauchter Zellen bedingt ist. Aus diesem Grunde sollen die Ergebnisse in kurzen Zügen zusammengefaßt werden. Beim pathologischen Organismus gilt noch mehr als beim normalen die RUBNERSche Forderung, den Eiweißstoffwechsel nur in Verbindung mit dem Energiwechsel zu betrachten.

a) Zustände mit erhöhtem Eiweißzerfall.

Fieber: Schon die älteren Untersucher haben festgestellt, daß es niemals, selbst bei starker Deckung der energetischen Bedürfnisse des Organismus, gelingt, die N-Ausscheidung soweit herabzudrücken, wie beim Normalen. PIPPING 1891, WEBER 1901, BENEDICT und SKRANYI 1903, COLEMAN und SHAEFER 1909. Der N-Umsatz im Fieber nimmt eine Sonderstellung insofern ein, als die Steigerung des N-Umsatzes größer ist als der Steigerung des Gesamtumsatzes entspricht (KRAUSS 1926). Nach GRAVE (1902) gelingt es, im Fieber N-Gleichgewicht zu erreichen, nicht aber ein normales minimales N-Gleichgewicht. Diese Ergebnisse konnten später von einer großen Anzahl von Forschern im Prinzip bei den verschiedensten fieberhaften Erkrankungen (Pneumonie, Typhus, Erysipel, Tuberkulose u. a.) bestätigt werden (KROCHER 1914, LAUTER und JENKE 1925, KRAUSS 1926 u. a.). Nach ihnen beträgt die minimale N-Ausscheidung im Fieber etwa das 2–4fache des Normalwertes.

¹ ABDERHALDEN u. RONA: Hoppe-Seylers Z. **42**, 528 (1904); **44**, 198 (1905).

² ABDERHALDEN u. SCHITTENHELM: Hoppe-Seylers Z. **63**, 215 (1909).

³ LESSER: Z. Biol. **45**, 497 (1904).

⁴ VAN SLYKE u. WHITE: J. of biol. Chem. **9**, 219 (1911).

⁵ ABDERHALDEN: Zitiert auf S. 104.

⁶ HENRIQUES u. MURPHY: Hoppe-Seylers Z. **43**, 417 (1904); **49**, 113 (1906); **54**, 406 (1907).

⁷ VOIT u. ZISTERER: Z. Biol. **53**, 457 (1910).

⁸ MÜLLER u. MURSCHAUSER: Biochem. Z. **93**, 34 (1919).

Der wesentliche Anteil an der vermehrten Eiweißausscheidung im Fieber kommt nach KRAUSS der Harnstoff- und Formol-N-Fraktion zu (4–5fach). Ammoniak ist erhöht, aber höchstens um das Doppelte. Harnsäure zeigt keine regelmäßigen Ausschläge (50–75% über der Norm). Der Kreatiningehalt steigt ebenfalls nur um 50%.

Bei anderen Zuständen, die mit erhöhtem Eiweißzerfall einhergehen, läßt sich im allgemeinen das minimale N-Gleichgewicht mit denselben Eiweißmengen wie beim Normalen herstellen: Carcinom (FR. v. MÜLLER, LAUTER); progressive Muskeldystrophie (KRAUSS); Anaemia perniciosa, Leukämie (FR. v. MÜLLER, LAUTER); akute gelbe Leberatrophie (SENATOR, RETTIG); Akromegalie (KRAUSS gegenüber THANNHAUSER und CURTIUS, die erhöhte Werte fanden). Bei allen diesen Zuständen erscheinen die Purine im Urin vermehrt im Verhältnis zur Gesamt-N-Ausscheidung. Während beim Gesunden beim minimalen N-Gleichgewicht das Verhältnis Harnsäure-N zu Gesamt-N 2,5:100 beträgt, steigt es bei erhöhtem Eiweißzerfall an auf 4–13:100.

b) Zustände mit vermehrter oder verminderter Energieproduktion.

Hyperthyreotische Zustände: MAGNUS-LEVY (1895/97) nimmt dabei ebenfalls einen toxischen Eiweißzerfall an. Diese Anschauung wird nach neueren Untersuchungen abgelehnt. Der bei der Überfunktion der Schilddrüse stark erhöhte Erhaltungsbedarf erfordert zur Erreichung eines minimalen N-Gleichgewichts eine enorm erhöhte Calorienzufuhr. RUDINGER erreicht bei seinen Fällen von Basedow trotz Erhöhung der Calorienzufuhr die normalen Minimalwerte nicht (bei Fall 1 0,0629 g pro Kilogramm, Fall 2 0,158 g pro Kilogramm); dabei hat er allerdings zu große Eiweißmengen zugeführt bei zu kurzer Versuchsdauer. Nach den Untersuchungen von GRAFE, KRAUSS und LAUTER erklärt sich die erhöhte Zersetzung von Körpereiweiß nur durch eine mangelhafte Caloriendeckung.

Hypothyreoidismus: Nach GRAFE (1912) findet bis zu $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ Einschränkung des minimalen N-Gleichgewichts statt. Bei einem Patienten mit *katatonischem Stupor* erreicht GRAFE nach 3wöchigem Hunger bei mehrtägiger Zuckerfütterung eine Stickstoffausscheidung im Urin von nur 0,0215 g pro Kilogramm.

Adipositas: Bei fettstichtigen Personen ist der Eiweißbestand geringer als bei normalen gleichen Gewichtes. Der Minimalstickstoff wird daher unter gleichen Bedingungen geringer gefunden.

c) Zustände mit Störungen der Verbrennung energetischer Nahrungsstoffe.

Diabetes mellitus: Von FALTA, PETRÉN, MÜLLER, KREHL u. a. wird bei schweren Fällen bei erheblich erhöhtem Blutzuckerspiegel ein minimales N-Gleichgewicht wie bei Normalen mit 2–3 g erreicht. KREHL (1924) erreicht bei nur 1100 Cal N-Werte zwischen 0,05–0,15 g pro Kilogramm. Werden die Diabetiker zuckerfrei, so fördert das die Tiefe der N-Werte. Es bestehen also beim Diabetes Beziehungen zwischen sinkender Zuckerausscheidung, Verminderung der Acidose und niedrigem Gehalt des Eiweißumsatzes. Als Versuche zur Erreichung eines minimalen N-Gleichgewichts im engeren Sinne sind sie nicht anzusehen. Nach LAUTER und JENKE spricht bei den Fällen, in denen die Minimalwerte nicht erreicht werden, nichts für toxischen Eiweißzerfall; es kann sich auch entweder um eine ungenügende Sparwirkung der Kohlehydrate oder um eine Zuckerbildung aus Eiweiß und um eine Ausscheidung von Ammoniak oder Harnstoff handeln, der bei der Desaminierung frei wird. Bei diabetischen Kindern in allen Altersstufen liegt die minimale N-Ausscheidung, die noch N-Gleichgewicht ermöglicht, nach BOYD (1925) bei 1,25 g N pro Kilogramm Körpergewicht.

d) Minimales N-Gleichgewicht bei parenteraler Zufuhr von Eiweißkörpern.

Parenterale Eiweißzufuhr in Form von arteigenem und artfremdem Serum in Höhe der minimalen N-Ausscheidung läßt, ebenso wie perorale Zufuhr art-eigenen Eiweißes, diese unverändert. Bei wiederholter Injektion, wie es im Anaphylaxieversuch üblich, wird artfremdes Serum abgebaut, tritt also nicht mehr für Körper-N ein. Unspezifische Reizmittel, wie Caseosan, Schwefelöl, erhöhen die minimale N-Ausscheidung nur dann, wenn Atemsteigerungen und Temperaturerhöhungen auftreten. Die Werte der einzelnen Komponenten zeigen dann dieselben Verhältnisse wie beim Fieber (KRAUSS). (Vgl. im übrigen S. 46–48.)

10. Theorien über das minimale N-Gleichgewicht.

Über die Frage, wodurch die minimale N-Ausscheidung bedingt ist, gehen die Ansichten noch auseinander.

Nach RUBNER¹ ist die minimale N-Ausscheidung ein Ausdruck für die Abnutzung der Eiweißbestandteile im Körper. „verursacht durch ein Zugrundegehen von Zellen oder auch Teilen des Zellmaterials, also durch Verlust von Haaren, Epidermis und Epithelien, Schleim- und Drüsensäften, durch Zugrundegehen von Blut usw.“. Von diesen Faktoren bestimmt RUBNER, wie alle anderen Untersucher, in den meisten Versuchen den Verlust von Haaren und Epidermis nicht, denjenigen von Epithelien nur so weit, als sie im Kot und Urin ausgeschieden werden. Wir werden sie bei den weiteren Besprechungen ebenfalls nicht berücksichtigen, ebenso wenig wie die N-Verluste im Schweiß, Samen und Menstrualblut (KESTNER), die kaum von einem der sich mit diesen Fragen beschäftigenden Autoren bestimmt worden sind. Nach KOSSEL² und KESTNER³ kommen hinzu Umformungsprozesse, wie Bildung von Hornsubstanzen, Entstehung von Protaminen und Histonen, Bildung von Galle, Darmsaft usw. Die Eiweißanforderungen, die von den drüsigen Organen des Verdauungstrakts gestellt werden, machen nach ELLENBERGER und HOFMEISTER⁴ bei N-freier Kost so viel aus, wie dem gesamten N-Bedarf des Menschen entspricht. Ein großer Teil dieser Sekrete wird wieder resorbiert, geht aber zunächst dem lebenden Protoplasma verloren. RABE und PLAUT⁵ nehmen gerade beim N-armen Organismus an, daß der größte Teil wieder zum Aufbau verwandt wird.

FRIEDR. V. MÜLLER⁶ lehnt die Konstanz der minimalen N-Ausscheidung im Sinne RUBNERS ab und verwirft überhaupt den Ausdruck „Quote“. Nach ihm ist die minimale N-Ausscheidung nicht, oder in der Hauptsache nicht durch Abnutzung verbrauchter Zellen bedingt. Seine Hauptargumente gegen RUBNER bestehen darin, daß im höheren Alter, wo sicher ein stärkerer Abbau stattfindet, bei Muskeltätigkeit und bei Erkrankungen, die mit Eiweißzerfall einhergehen, die minimale N-Ausscheidung in der Hauptsache gewahrt bleibt. Er nimmt an, daß das Eiweiß für spezifische Aufgaben Verwendung findet, in erster Linie zur Bildung der lebensnotwendigen Hormone, die im Stoffwechsel verbraucht und als Endprodukte im Urin in Form des Harnstoffes erscheinen. Hierher gehören das Adrenalin (aus Tyrosin), das Thyroxin (aus Tryptophan), das Taurin der Galle (aus Cystin) und wahrscheinlich noch viele andere endokrine N-haltige Produkte. D. h. die minimale N-Ausscheidung stellt einen „Ausdruck des Bedarfs des Körpers an N-haltigen Substanzen dar, ohne die er seine Funktionen, also seine Lebensprozesse nicht aufrechterhalten kann“. Mit der MÜLLERSchen Erklärung läßt sich ebenso gut wie mit der RUBNERSchen vereinbaren, warum die Funktionen des Eiweißes weder durch Kohlehydrate und Fette, noch durch unvollkommene Eiweißkörper übernommen werden können, in denen wichtige Baustoffe wie Tyrosin, Tryptophan und Cystin fehlen. Mit CATHCART (1921) stimmt MÜLLER darin überein, daß die Eiweißkörper die wichtigste Quelle der Vitamine darstellen. Auch OSBORNE und MENDEL⁷ treten der Ansicht MÜLLERS bei: das Eiweißbedürfnis für das minimale N-Gleichgewicht beruht auf der Abspaltung bestimmter Aminosäuren, die speziellen Aufgaben dienen. Ebenso glaubt MITCHELL⁸ auf Grund seiner Versuche mit Aminosäuregemischen, daß einzelne Aminosäuren spezifische Funktionen neben den einfachen Aufgaben als Aufbaumaterial von Körpereiwweiß haben.

¹ RUBNER: Arch. f. Physiol. **1911**, 67.

² KOSSEL: Naturwiss. **10**, 999 (1922).

³ KESTNER: Hoppe-Seylers Z. **130**, 208 (1923).

⁴ ELLENBERGER u. HOFMEISTER: Hoppe-Seylers Z. **11**, 497 (1887).

⁵ RABE u. PLAUT: Dtsch. Arch. klin. Med. **139**, 285 (1922).

⁶ MÜLLER: Dtsch. med. Wschr. **1922**, 513, 544.

⁷ OSBORNE u. MENDEL: J. of biol. Chem. **17**, 328 (1914).

⁸ MITCHELL: Zitiert auf S. 104.

Wenn wir den Ausspruch RUBNERS, daß in der Abnutzungsquote auch die Produktion von DrüSENSÄFTEN enthalten ist, dahin interpretieren, daß auch Produkte endokriner Sekretion eingeschlossen sind, so scheint uns ein wesentlicher Unterschied der verschiedenen Auffassungen behoben zu sein. Man wird ferner nicht nur an ein Absterben ganzer Zellen, sondern auch an eine Abnutzung von Protoplasmateilen oder auch nur von chemischen Bausteinen des Protoplasmas zu denken haben. Diese „Abnutzung“ ist unter verschiedenen Umständen, wie schon RUBNER (z. B. für Muskularbeit) gezeigt hat, verschieden groß.

Zur weiteren Klärung ergibt sich die Notwendigkeit, die N-Ausscheidung nicht nur bilanzmäßig zu betrachten, sondern die einzelnen Komponenten des Urins getrennt zu untersuchen. Zunächst fällt dabei auf, daß der Harnstoff im Vergleich mit den Verhältnissen bei normaler Ernährung auf außergewöhnlich niedrige Werte absinkt; er schwankt zwischen 35 und 60% des Gesamt-N im Urin (s. Tab. 2, S. 94), während er normalerweise sich um Werte von 90% bewegt. Das weist darauf hin, daß bei der minimalen N-Ausscheidung das Eiweiß nicht den gleichen Weg der Zersetzung einschlägt wie bei gewöhnlicher Ernährung, sondern daß gerade die Nebenwege des Abbaues, die besonderen Aufgaben dienen, in den Vordergrund treten. Das spricht wiederum dagegen, daß die Abnutzung ganzer Zellen die Hauptrolle spielt.

Zu den genannten, besonderen Aufgaben gehören sicherlich auch die entgiftenden Funktionen, die von Eiweißabkömmlingen im Organismus übernommen werden. So findet sich im Urin der minimalen N-Ausscheidung immer eine beträchtliche Menge von Ammoniak, die 10–20% des gesamten minimalen Urin-N ausmacht (s. S. 94). Sie hat sicherlich, wie immer im Organismus, den Zweck, saure Valenzen zu neutralisieren. Eine weitere entgiftende Wirkung haben die Eiweißkörper, z. B. bei der Beseitigung der Benzoesäure, die bei Einführung in den Körper (gepaart an die Aminoessigsäure) vollständig als Hippursäure wieder ausgeschieden wird, Prozesse, die unter normalen Verhältnissen allerdings nur in sehr geringem Umfang stattfinden, unter pathologischen Bedingungen aber eine erhebliche Rolle spielen können.

11. Verhältnis des Kreatinins zur minimalen N-Ausscheidung.

Einen besonderen Weg geht das Kreatinin. FOLIN¹ hat als erster nachgewiesen, daß jeder fleischfrei ernährte Mensch sich auf ein bestimmtes Kreatinin-niveau einstellt, das sich nicht ändert beim Übergang von der minimalen N-Ausscheidung zu irgendeinem anderen N-Gleichgewicht bei fleischfreier Nahrung. Der Kreatiningehalt beträgt dabei immer um 17–18% des minimalen N-Gehaltes im Harn. FOLIN benutzt die Größe der Gesamtausscheidung des Kreatinins als Maß für die minimale N-Ausscheidung. Für die Richtigkeit der FOLINschen Anschauungen spricht die Bestätigung der tatsächlichen Befunde durch McCOLLUM² an Schweinen, ZELLER³ am Menschen und OESTERBERG und WOLF⁴ am Hund. McCOLLUM und HOAGLAND⁵ zeigten, daß $\frac{3}{4}$ von 30 etwa 1 Jahr lang beobachteter Schweine bei Kohlehydratdiät den Kreatininwert um 18,5% zu 100% des Gesamt-N erreichten. Für die Anschauungen FOLINS spricht ferner die von TERROINE⁶ gemachte Beobachtung, daß der Kreatiningehalt in ähnlicher Weise abhängig von der Oberfläche ist wie die minimale N-Ausscheidung. Auf die Beziehungen zwischen dem Verhältnis von Kreatin zum Kreatinin soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden.

¹ FOLIN: Zitiert auf S. 85. ² McCOLLUM: Amer. J. Physiol. **29**, 210 (1911).

³ ZELLER: Arch. f. Physiol. **1914**, 213.

⁴ OESTERBERG u. WOLF: Biochem. Z. **5**, 304 (1917).

⁵ McCOLLUM u. HOAGLAND: Zitiert auf S. 89. ⁶ TERROINE: Zitiert auf S. 92.

Gegen die FOLINSchen Anschauungen läßt sich einwenden, daß die minimale N-Ausscheidung nach allen Untersuchern bei Mann und Frau gleich ist, während der Kreatinin-N nach BENEDICT und MYERS¹ und KRAUSS² verschiedene Werte zeigt. KRAUSS findet z. B., daß der Wert bei Männern etwa 24%, bei Frauen 15% des minimalen Gesamt-Harn-N beträgt. Diese Beobachtung scheint dafür zu sprechen, daß das Kreatinin außer von der minimalen N-Ausscheidung noch von der Muskelmasse abhängig ist (SHAFFER³). Man muß also, falls sich diese Angaben bestätigen sollten, mindestens bei Männern andere Faktoren zur Umrechnung benutzen als bei Frauen. Weiter läßt sich gegen FOLIN die Beobachtung von KRAUSS anführen, daß im Fieber der Kreatiningehalt nicht parallel der minimalen N-Ausscheidung ansteigt. Im Gegensatz zu KRAUSS konnte AF KLERCKER⁴ allerdings eine Parallelität zwischen Gesamt-N und Kreatinin-ausscheidung beobachten.

Gerade die Punkte, die gegen die FOLINSche Theorie sprechen, erscheinen uns noch nicht genügend belegt. Man wird sagen müssen, daß die Anschauung FOLINS unter Verwendung genügender Kritik einer großen Anzahl von Einzel-tatsachen gerecht wird, daß aber die Grenzen, außerhalb denen die FOLINSche Proportion nicht mehr zu Recht besteht, noch nicht genügend erforscht sind.

III. Das praktische Eiweißminimum.

In der älteren Literatur ist man oft bei Besprechung des Eiweißminimums von den VORTSchen Standardzahlen ausgegangen. VORT⁵ fand als tägliches Eiweißbedürfnis eines erwachsenen Menschen bei einer Gesamtzufuhr von 3000 Cal den Wert von 118 g bei mäßiger Arbeit. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte ATWATER⁶, der für Menschen mit sitzender Beschäftigung 100 g, für Schwerarbeiter 175 g als Mindestmengen angibt. Beide Untersucher haben mit diesen Zahlen nicht das physiologische Eiweißminimum bezeichnen wollen, sondern die Durchschnittsmengen, die für die Bedürfnisse zur Erhaltung des Wohlbefindens und ausreichender Leistungsfähigkeit notwendig sind. Es handelt sich also nicht um die minimalen, sondern um die optimalen Eiweißbedürfnisse, um das, was wir heute mit dem „praktischen“ oder mit dem „hygienischen Eiweißminimum“ bezeichnen. Ausgedehnte spätere Untersuchungen über dieses Problem, das im wahren Sinne des Wortes ein nationalökonomisches darstellt, suchten die Frage zu beantworten: Wie weit kann man bei der Ernährung des Einzel-individuums und der Volksmasse die Eiweißzufuhr ohne Schaden beschränken? Sie sind zu Resultaten gekommen, die stark voneinander abweichen.

Eine Zusammenstellung über die ältere Literatur gibt NEUMANN⁷. Er stellt 307 Untersuchungen zusammen und findet, daß 181mal (58,9%) die Durchschnittswerte VORTS nicht erreicht, 126mal (41,1%) überschritten werden. Der Mittelwert mit 109,7 g Eiweiß pro die entspricht also etwa den VORTSchen Zahlen, wenn man berücksichtigt, daß die meisten Versuchspersonen nur leichte Arbeit verrichteten. In groß angelegten Selbstversuchen findet NEUMANN selbst den niedrigeren Wert von 74,2 g Eiweiß für einen 70 kg schweren Mann bei mittlerer Arbeit.

CHITTENDEN⁸ stellt in ausgedehnten, 5–9 Monate langen Versuchen an einer Gruppe von Gelehrten, Sanitätspersonen und Athleten fest, daß die physiologischen Bedürfnisse durch eine Eiweißmenge von 0,10–0,12 g N pro Kilogramm, d. h. für einen 70 kg schweren Menschen mit 44–53 g Eiweiß, unter der Voraussetzung, daß genügend eiweißfreie Nährstoffe zur Deckung der energetischen Bedürfnisse verabfolgt werden, gedeckt werden können. In den Versuchen sowohl von NEUMANN als auch von CHITTENDEN kommen die Versuchspersonen erst ins Gleichgewicht, nachdem sie erheblich an Körpergewicht abgenommen haben.

Zu extremsten Werten von 25 g Eiweiß pro Tag gelangt HINDHEDE⁹ an seinen Versuchspersonen. Alle diese Versuche sollen zeigen, daß der Organismus besser ernährt wird, wenn die Menge der im Stoffwechsel umgesetzten Nahrung sich eng anlehnt an das Minimum.

¹ BENEDICT u. MYERS: Amer. J. Physiol. **18**, 377 (1907).

² KRAUSS: Zitiert auf S. 86. ³ SHAFFER: Amer. J. Physiol. **23**, 1 (1908/09).

⁴ AF KLERCKER: Zitiert auf S. 94. ⁵ VORT: Z. Biol. **12**, 1 (1870).

⁶ ATWATER: U. S. dept. of Agric. Bull. **21** (1895); Bull. **45** (1897).

⁷ NEUMANN: Arch. f. Hyg. **45**, 1 (1902).

⁸ CHITTENDEN: Zitiert auf S. 99. ⁹ HINDHEDE: Zitiert auf S. 97.

Ganz besonders wird von den Verfechtern dieser Ansicht hervorgehoben, daß eine Zufuhr der von ihnen als optimal erkannten Eiweißmengen gegenüber denen von VOIT und ATWATER ohne Schädigung vertragen wird.

In ganz besonders scharfer Form wenden sich später BENEDICT¹ und KESTNER² gegen die „gemeingefährliche Agitation der HINDHEDE, RÖSE, BERG u. a.“. Nach ihnen kommt es, wie von vielen Untersuchern erwiesen, bei über längere Zeit fortgesetzter Eiweißbeschränkung zu erheblichen Schädigungen. Eine herabgesetzte Widerstandskraft wurde festgestellt von MUNK (1893), HUNT (1910), ARON (1911), BENEDICT (1906, 1917/19), CATHCART (1921). MCCAY (1918) weist darauf hin, daß die Bengalen bei einer Diät mit den Eiweißmengen CHITTENDENS minderwertig sind und geringere Ausdauer und Aktivität zeigen. Nach CAMPBELL³ zeigen Rassen mit großen Eiweißdiäten bessere Gesundheit und größere Energie. Ob sie allerdings größere Energie haben, weil sie mehr Eiweiß essen; oder ob sie wirtschaftlich in der Lage sind, größere Eiweißmengen zu verzehren, weil sie größere Energie haben, dürfte sich schwer entscheiden lassen. Nach den neueren Untersuchungen RUBNERS⁴ scheinen allerdings rassenmäßige Unterschiede überhaupt nicht zu bestehen. Bekannt ist, daß das Wachstum zurückbleibt, wenn in der Wachstumsperiode nicht genügend Eiweiß angeboten wird. Im Alter und bei herabgesetzter Muskeltätigkeit können die Werte ohne Gefahr herabgesetzt werden. BENEDICT führt ferner an, daß Ernährungsstudien der ganzen Welt zeigen, daß in den Staaten, wo produktiver Arbeits- und Unternehmungsgeist herrscht und die Zivilisation am höchsten steht, die Menschen instinktiv höhere Eiweißmengen zuführen. Von vielen Seiten wird bei herabgesetzten Eiweißwerten große Anfälligkeit gegen Infektionskrankheiten beschrieben (McCOLLUM und HOAGLAND, ROSENSTEIN, MUNK, ZUNTZ und MAGNUS LEVY, MICHAUD, JÄGEROOS u. a.) von andern Hämoglobinabnahme (ALBERTONI und ROSSI).

Die neueren amerikanischen Untersuchungen sprechen dafür, daß die Wahrheit in der Mitte liegt zwischen den Standardzahlen von VOIT und ATWATER und denen von CHITTENDENS.

Während PEARL⁵ die durchschnittlichen Eiweißzahlen der amerikanischen Bevölkerung auf 121 g schätzt, scheint nach neueren Untersuchungen von MYERS⁶ eine allmähliche Abnahme stattzufinden. Er gibt an, daß die Werte etwa zwischen denen ATWATERS und CHITTENDENS liegen.

DENIS und BORGSTROM⁷ stellten an 233 Medizinstudierenden von New Orleans während einer 3jährigen Periode Untersuchungen über die Gesamt-N-Ausscheidung an und fanden, daß dort, bei einer durchschnittlichen Temperatur von $13 - 23^{\circ}\text{C}$ 11,07 g N pro 70 kg Eiweiß täglich (d. h. 76,1 g Eiweiß nach Zurechnung von 10% für N-Verlust im Stuhl) ausgeschieden werden. Sie glauben sich aus ihren Versuchen zu dem Schluß berechtigt, daß eine Temperaturzunahme eine Abnahme des Eiweißbedürfnisses bedingt und daß die Einwohner der semitropischen Länder eine erheblich geringere Eiweißmenge brauchen als der Durchschnittszahl der Nation entspricht. Wenn diese Vermutung stimmte, müßte man Differenzen finden zwischen den Werten in verschiedenen Teilen des Landes. Nach neueren Untersuchungen von BEARD⁸ scheinen derartige Abhängigkeiten von Temperatur und klimatischen Faktoren nicht zu bestehen. Dieser Autor veröffentlichte Untersuchungen an 400 weiblichen Studentinnen, die er während der letzten 6 Jahre in Cleveland im Januar, bei Temperaturen zwischen -1° und $-4,4^{\circ}\text{C}$ gemacht hat. Er fand die mittlere N-Ausscheidung von 11,1 g täglich. Das entspricht 76,7 g Eiweiß pro 70 kg (einschließlich 10% Faeces-N). Danach sind Temperaturen zwischen $-4,4$ und $+23^{\circ}\text{C}$ ohne Einfluß auf die Eiweißzufuhr. Er hebt hervor, daß diese Zahlen nicht beweisen sollen, daß keine Unterschiede bestehen müssen zwischen den Eskimos und den Bewohnern tropischer Länder, daß sie aber zu zeigen scheinen, daß klimatische Verhältnisse und Temperaturen keinen Hauptfaktor für die Eiweißzufuhr bedeuten.

Nach den Untersuchungen des letzten Dezenniums scheint die Größe des praktischen Eiweißminimums bei voller Deckung aller energetischen Bedürfnisse durch nichteiweißhaltige Nahrungsstoffe demnach um 80 g Eiweiß für einen 70 kg schweren Menschen zu liegen, also das 3¹/₂-fache der zur Deckung des minimalen N-Gleichgewichts erforderlichen Eiweißmengen zu betragen.

¹ BENEDICT: Amer. J. Physiol. **16**, 409 (1906); Carnegie Inst. of Washington; Publ. Nr. **280** (1919).

² KESTNER: Dtsch. med. Wschr. **1919**, 235.

³ CAMPBELL: Biochem. J. **13**, 239 (1919).

⁴ RUBNER: Sitzgsber. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. **11**, 341 (1920); Naturwiss. **1928**, 713.

⁵ PEARL: The Nations Food. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1920.

⁶ MYERS: Barkers Endocrinology a Metabolism **3**, 487 (1922).

⁷ DENIS u. BORGSTROM: J. of biol. Chem. **61**, 109 (1924).

⁸ BEARD: Amer. J. Physiol. **82**, 577 (1927).

Gesamtstoffwechsel der Pflanzenfresser.

Von

FR. W. KRZYWANEK

Leipzig.

Zusammenfassende Darstellungen.

HONCAMP, F.: Agrikulturchemie. Wissenschaftliche Forschungsberichte Bd. X. Dresden-Leipzig: Theodor Steinkopf 1924. — KELLNER, O.: Die Ernährung der landwirtschaftlichen Nutztiere. Berlin: P. Parey 1924. — KLEIN, W.: Zur Ernährungsphysiologie landwirtschaftlicher Nutztiere, besonders des Rindes. Inaug.-Diss. Berlin 1915. — ZUNTZ, LEHMANN u. HAGEMANN: Untersuchungen über den Stoffwechsel des Pferdes bei Ruhe und Arbeit. Landw. Jb. 18, 1 (1889); 27 (1898); Ergänzungsband S. 1.

Stoffwechsel im Hunger und bei Unterernährung.

Im Gegensatz zum Menschen und Fleischfresser sind beim Pflanzenfresser reine *Hungerversuche* undurchführbar. Selbst nach tagelangem Hungern sind die mächtigen Däme der Herbivoren nicht leer, und die Resorption und Assimilation der in ihnen enthaltenen Nahrungsbestandteile geht weiter. Ja, selbst nach Eintritt des Hungertodes enthalten die Däme immer noch beträchtliche Futtermassen. Es leuchtet daher ein, daß Versuche an hungernden Pflanzenfressern in dem Sinne, wie sie in ausgedehntem Maße an Mensch und Hund durchgeführt worden sind, also mit leerem Verdauungskanal, nicht durchführbar sind.

Die ersten Versuche in dieser Richtung hat wohl GROUVEN¹ an hungernden Ochsen durchgeführt: der eine Versuch, in dem das Tier 8 Tage hungerte, dürfte noch am ehesten einem Hungerversuch sich nähern. Bei diesem Tiere fand GROUVEN einen Verlust von täglich 5.25 kg Lebendgewicht und pro Kilogramm Lebendgewicht von 0.6 g Eiweiß und 3 g Fett. An trockenstehenden Kühen haben in jüngster Zeit FORBES, FRIES und KRISS² ähnliche Versuche durchgeführt: die Hungerzeiten betrugen hierbei 3, 6 und 9 Tage. Die tägliche N-Ausscheidung im Harn betrug während der letzten 4 Tage der 9tägigen Hungerperiode 46.5 bzw. 43.6 g N pro 500 kg Lebendgewicht. Auch von BENEDICT und RITZMAN³ sind derartige Versuche in jüngster Zeit durchgeführt worden, und zwar an Ochsen mit Hungerperioden von 2 bis 14 Tagen. Die N-Ausscheidung im Harn betrug hierbei in längeren Fastenperioden etwa 40 g täglich bei einem Gewicht von über 650 kg, und es war interessant festzustellen, daß sich die Zusammensetzung des Hungerharnes von der gewöhnlichen der Herbivoren (nämlich geringer Gehalt an Harnstoff und hoher an Hippur- und Harnsäure) allmählich

¹ GROUVEN, Zitiert nach J. TEREG: Ellenbergers Handb. d. vgl. Physiol. d. Haustiere etc. Berlin: P. Parey 1890.

² FORBES, E. B., J. A. FRIES, u. M. KRISS: J. Dairy Sci. 9, 15 (1926).

³ BENEDICT, F. G. u. E. G. RITZMAN, Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. 13, 125 (1927).

zu der des hungernden Menschen (hoher Gehalt an Harnstoff und niedrigerer an Hippur- und Harnsäure) änderte. In ganz ausführlicher Weise wurden diese Ergebnisse dann in einer weiteren Arbeit niedergelegt¹. Danach war der Verlust an Körpergewicht während der ersten Tage relativ groß und individuell verschieden, wurde aber nach dem vierten Hungertage kleiner und gleichmäßiger. Die Untersuchung der Wasseraufnahme zeigte ebenfalls sehr beträchtliche Unterschiede. Interessant ist die Feststellung, daß der eine Stier 8 Tage lang überhaupt kein Wasser aufnahm, in anderen Perioden verweigerten die Tiere das Wasser 3—4 Tage lang. Wichtig ist, daß *noch nach 14 Hungertagen die Tiere täglich Kot absetzten*.

Aus allen diesen Versuchen kann man wohl unter Berücksichtigung des oben Gesagten schließen, daß mit großer Wahrscheinlichkeit die bei den anderen Tierarten erforschten Gesetze des Hungerstoffwechsels auch für unsere großen Pflanzenfresser Gültigkeit haben dürften.

Die Verhältnisse an *unterernährten* Pflanzenfressern sind aus denselben Gründen ebenfalls noch nicht eingehend studiert. Neben den älteren Untersuchungen von ARMSBY in diesem Sinne liegt aus neuerer Zeit eine Arbeit von BENEDICT² vor, der Versuche an 11 Stieren anstellte, die 4½ Monate auf halbe Kost gesetzt worden waren. Bei allen Tieren nahm das Gewicht zunächst sehr rasch, dann langsamer ab; erst in den letzten Wochen des Versuches blieb es auf seiner geringen Höhe konstant. Der tägliche Wasserbedarf der Tiere schwankte stark und betrug, auf das Kilogramm wasserfreies Futter berechnet, etwa 2,5 kg, also die Hälfte des bei normaler Fütterung aufgenommenen. Die angestellten Gaswechselversuche ergaben, daß der Calorienverbrauch pro Quadratmeter Oberfläche und 24 Stunden von normal 2150 Cal auf 1475 Cal abgesunken war. Bei der Wiederauffütterung der Tiere durch die doppelte Heurration bei der das Gewicht ebenso rasch wieder anstieg, wie es zunächst gefallen war, stieg auch der Calorienverbrauch wieder auf ca. 2200 Cal pro Quadratmeter Oberfläche und 24 Stunden. Die Stoffwechselbilanz ergab während der 140tägigen Versuchsdauer einen Verlust von 1300 g Stickstoff und ungefähr 52 kg Fett.

Stoffwechsel bei reichlicher Ernährung. Eiweißstoffwechsel.

Auf die energetischen Fragen des Eiweißstoffwechsels braucht hier nicht eingegangen zu werden, da dieselben an anderer Stelle dieses Handbuches abgehandelt werden und ein Unterschied in dieser Richtung zwischen Herbi- und Carnivoren nicht besteht. Auch die Frage des Stickstoffgleichgewichtes bietet im Stoffwechsel der Pflanzenfresser keine Besonderheiten, wenn man von einigen methodischen Abweichungen absieht, die durch den komplizierten Bau des Verdauungsschlauches der letzteren bedingt sind. Da natürlich eine Abgrenzung des Kotes ein Ding der Unmöglichkeit ist, und man daher nicht weiß, ob der ausgeschiedene Kot von der zu untersuchenden Nahrung stammt, macht es sich notwendig, vor dem eigentlichen Hauptversuch eine mindestens stägige Vorperiode einzulegen, in der das Tier die Versuchsnahrung erhält, ohne daß aber Harn und Kot aufgefangen werden. Wenn man dann an diese Vorperiode die Hauptperiode anschließt, so kann man mit Sicherheit annehmen, daß die dann erhaltenen Ausscheidungen aus der Versuchsmahlzeit stammen und daß die aus der vorherigen Fütterung stammenden Nahrungsreste den Darm verlassen haben.

¹ BENEDICT, F. G. u. E. G. RITZMAN: The metabolism of the fasting steer. Washington: Carnegie inst. 1927.

² BENEDICT, F. G. u. E. G. RITZMAN: Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. 9, 23 (1923).

Versuche von KRZYWANEK¹ an kleinen Pflanzenfressern (Meerschweinchen, Hamster und auch Ratte) scheinen darauf hinzuweisen, daß unter physiologischen Verhältnissen auch bei den Pflanzenfressern trotz ihres umfangreichen Verdauungskanaals die Entleerungszeiten nicht sehr viel länger sind wie bei anderen Tieren, und daß nur im Hungerzustand eine sehr erhebliche Verzögerung der Darmentleerung eintritt.

Über die Fragen des Eiweißstoffwechsels bei der Milchkuh geben Versuche von CROWTHER und WOODMAN² aus neuerer Zeit Auskunft. Diese führten ihre Untersuchungen an 4 Kühen durch, die eine Grondration von Heu erhielten, der steigende Mengen von Mais zugelegt wurden. Die ganzen Versuche erstreckten sich über mehrere Jahre; die N-Bilanzen wurden dabei in mehreren Perioden ermittelt. Die Verfasser kamen zu dem Ergebnis, daß bei steigender N-Zufuhr die N-Retention bis zu einem Maximum steigt, das in diesem Falle etwa bei einer Gabe von 2,4 kg verdaulichem Eiweiß auf 1000 kg Lebendgewicht erreicht war. Eine weitere Steigerung der N-Zufuhr führt zu einem Nachlassen der N-Retention; bleibt dagegen die Eiweißzufuhr gleich, so sinkt die bestehende N-Retention allmählich ab; *N-Gleichgewicht wird aber erst nach 90 bis 100 Tagen erreicht*, und auch dann kommen noch erhebliche Schwankungen nach beiden Seiten vor.

Die Frage des Stickstoffansatzes bietet ebenfalls keine Abweichungen von den Verhältnissen bei anderen Tieren. Auch für den Pflanzenfresser gilt der Satz, daß das *erwachsene* Tier im allgemeinen nicht die Fähigkeit hat, seinen Bestand an Organeiweiß über ein gewisses Maß hinaus zu vermehren. Wie groß dagegen die Ansatzmöglichkeit bei *wachsenden* Pflanzenfressern ist, geht aus Versuchen von SOXLETH³ an Saugkälbern hervor, welcher fand, daß von den verdauten Proteinstoffen der Milch durchschnittlich 72% zur Fleischbildung verwendet und nur 28% zersetzt werden. Mit zunehmendem Alter der Tiere nimmt auch diese Fähigkeit ab, wie aus Versuchen von WEISKE⁴ an wachsenden Hammeln hervorgeht, die als Futter Wiesenheu und Erbsen erhielten. Wie sich bei diesen Tieren die Ansatzmöglichkeit bei zunehmendem Alter ändert, zeigt die folgende Tabelle, die die Werte des täglich aufgenommenen verdaulichen Proteins und des Stickstoffzuwachses, beides pro 50 kg Lebendgewicht, enthält.

Versuche über Stickstoffansatz bei wachsenden Hammeln (WEISKE).

Alter in Monaten	Verdaut. Protein g	Stickstoff- umsatz g	Stickstoff- ansatz g	Ansatz in % des Umsatzes
5	188	23,4	6,75	28,85
6	163	20,9	5,16	24,69
7	139	18,6	3,71	19,95
8—9	138	17,7	4,37	24,69
10	119	16,1	3,06	19,01
11	115	15,5	2,94	18,97
12	108	13,4	3,77	28,13
14	98	12,6	3,09	24,52
23	61	7,9	1,84	23,29

Diese Verhältnisse sind für die Ernährung unserer landwirtschaftlichen Nutztiere von entscheidender Bedeutung; wenn auch die Wichtigkeit einer

¹ KRZYWANEK, FR. W.: Arch. Tierheilk. **55**, 523, 537 (1927); **56**, 49 (1927).

² CROWTHER, CH. u. H. E. WOODMAN: J. agricult. Sci. **12**, 40 (1922).

³ SOXLETH, FR.: I. Ber. d. k. k. landw.-chem. Versuchsstation in Wien **1878**, 133.

⁴ WEISKE, H.: Landw. Jb. **9**, 205 (1880).

ausreichenden Eiweißzufuhr allgemein anerkannt ist, so muß man sich jedoch vor einer Überschätzung des Eiweißes als Futtermittel hüten. Aus dieser Überschätzung resultiert leicht eine Verfütterung zu großer Eiweißmengen, durch die das gerade Gegenteil des beabsichtigten Zweckes erreicht wird, nämlich eine Erhöhung des Gesamtstoffwechsels (spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes [RUBNER]).

Fettbildung aus Eiweiß. Wenn es schon nicht leicht ist, bei Carnivoren den Nachweis einer Fettbildung aus Eiweiß zu erbringen, so sind solche Versuche am Pflanzenfresser, der mit Eiweiß allein überhaupt nicht ernährt werden kann, nicht durchzuführen. Da die voluminösen Därme der Pflanzenfresser als Füllmaterial der Cellulose unbedingt bedürfen, ist eine Fütterung ohne dieselbe nicht möglich, da die Tiere eingehen. Man kann sich hier nur so helfen, daß man zunächst die Wirkung einer bestimmten Ration auf den Fettansatz untersucht. Nach Abschluß dieses Versuches legt man zu der Grundration Protein zu und bestimmt nun die Wirkung dieser gemischten Ration auf den Fettansatz. Derartige Versuche hat KELLNER an Ochsen durchgeführt. Er legte zu einer Nahrung, bei der die Tiere schon beträchtliche Mengen Fett ansetzten, Kleberprotein zu und fand, daß durch diese Zulage die Fettbildung derartig stieg, daß im Durchschnitt einiger Versuche je 1 kg verdauliches Protein einen Ansatz von 235 g Fett bewirkte. Von der dynamischen Energie des Kleberproteins wurden hierbei im Durchschnitt 48% angesetzt, und zwar ca. 8% als Fleisch und ca. 39% als Fett. Wenn solche Versuche mit aller Vorsicht und unter Ausschaltung aller möglichen Fehlerquellen durchgeführt werden, wie es bei den KELLNERsehen der Fall ist, so dürften sie wohl als ein Beweis dafür angesehen werden, daß beim Pflanzenfresser Eiweißstoffe, einem Mastfutter zugelegt, den Fettansatz beträchtlich erhöhen können, mit anderen Worten, daß auch der Pflanzenfresser unter bestimmten Umständen aus Eiweiß Fett zu bilden in der Lage ist.

Eiweißminimum. 1. Die Frage des *physiologischen Eiweißminimums*, also der Abnutzungsquote RUBNERS, ist bei den Pflanzenfressern noch vollkommen ungeklärt. Daß solche Versuche nicht durchgeführt worden sind, liegt in der Hauptsache an den methodischen Schwierigkeiten, die sich ihnen in den Weg stellen und die aus dem oben Gesagten ohne weiteres hervorgehen. Einen Hinweis in dieser Richtung könnten vielleicht die S. 113 zitierten Versuche von FORBES, FRIES und KRISS, von BENEDICT und RITZMAN und die Versuche von SCHEUNERT, KLEIN und STEUBER¹ geben.

2. Das *Eiweißminimum im Erhaltungsfutter* ist mehrfach Gegenstand der Bearbeitung gewesen, ohne daß auch in dieser Frage eine eindeutige Klärung erfolgt ist. Da der Mindestbedarf des tierischen Organismus an Eiweiß in hohem Maße von den beigegebenen Kohlehydraten und Fetten, also vom Nährstoffverhältnis abhängig ist, so stellen sich einer allgemein gültigen Beantwortung dieser Fragen große Schwierigkeiten entgegen. Die Größe des Eiweißbedarfes hängt bekanntlich nicht allein von dem Stärkewert der Nahrung, sondern auch von der Zusammensetzung des gereichten Eiweißes, seiner biologischen Wertigkeit, und nicht zuletzt vom Individuum selbst ab. Faktoren, die sich nicht allgemein bestimmen und normieren lassen. Die Folge dieser Unklarheiten ist, daß die Ansichten der verschiedenen Autoren über den Bedarf der Pflanzenfresser an Eiweiß zur Lebenserhaltung nur wenig übereinstimmen. So geben z. B. als Eiweißbedarf des erwachsenen Rindes im Erhaltungsfutter pro 500 kg Lebendgewicht an: HOFMAN BANG² 100–125 g, FINGERLING³ und

¹ SCHEUNERT, A., W. KLEIN und MARIA STEUBER: Biochem. Z. **133**, 137 (1922).

² HOFMAN BANG: 63. Beretning fra Kgl. Vet. øg. Landbok-Lab. Kopenhagen.

³ FINGERLING, C.: Jb. d. D. L. G. **31**, 26 (1916).

BUSCHMANN¹ 200–250 g, KELLNER 250–300 g, die *schwedischen Kontrollvereine* 275–300 g, MÖLLGAARD² 300 g und SJOLLEMA³ 325 g. Für das Pferd rechnet NILS HANSSON⁴ mit 400 bis 500 g und KELLNER mit 500 g Eiweißbedarf, eine Zahl, die nach Ansicht von FINGERLING und von ASAM⁵ eine Herabsetzung um 25% ohne Nachteil für das Tier ertragen könnte. Die niedrigste Zahl für das Stickstoffminimum des Wiederkäuers haben SCHEFNER, KLEIN und STEUBER⁶ gefunden. Es gelang diesen Autoren bei Versuchen an Hammeln, eines dieser Tiere mit einer Eiweißmenge ins Stickstoffgleichgewicht zu bringen, die einem Umsatz von 100 g verdaulichem Rohprotein pro 500 kg Lebendgewicht entsprach, eine Zahl, die um die Hälfte niedriger ist wie das von KATAYAMA⁷ bei Schafen bestimmte Eiweißminimum.

3. Ebenso weit gehen die Ansichten auseinander über den *Eiweißbedarf im Produktionsfutter*. Es ist selbstverständlich, daß dem wachsenden oder Fleisch-, Milch-, Fett oder Wolle produzierenden Organismus zum Erhaltungsfutter noch eine entsprechende Menge Eiweiß zugelegt werden muß. Theoretisch wäre es denkbar, das über den Erhaltungsumsatz gegebene Futtereiweiß vollständig in Milch- oder Fleischiweiß zu überführen, in der Praxis ist dies aber niemals der Fall. Denn Voraussetzung hierfür ist, daß *biologisch hochwertiges Eiweiß zusammen mit ausreichenden Mengen leicht verdaulicher Kohlehydrate* verfüttert wird, damit kein Spaltstück aus dem Futtereiweiß zu anderen Umsetzungen herangezogen wird. Wir werden also auch hier einen Überschuß über das absolute Eiweißminimum nicht vermeiden können. NILS HANSSON⁸ hält demnach für je 10 kg Milch 400 g, FINGERLING und SJOLLEMA 450 g und KELLNER 600 g verdauliches Eiweiß für erforderlich. CROWTHER und WOODMAN⁹ fanden in ihren Versuchen, daß der milchgebenden Kuh das Zwei- bis Dreifache des Stickstoffes, den sie in der Milch ausschied, derjenigen Menge zugefügt werden mußte, welche einer trockenstehenden Kuh zur Erhaltung des Stickstoffgleichgewichts genügte, während BUSCHMANN¹ hierfür nur dieselbe oder eine um eine Kleinigkeit höhere Eiweißmenge für notwendig hält. NILS HANSSON¹⁰ hat kürzlich die skandinavischen Normierungen dahin präzisiert, daß der Eiweißbedarf einer Milchkuh für je 100 kg Lebendgewicht täglich 65 g verdauliches Eiweiß beträgt, wozu noch für jedes Kilogramm produzierte Milch 40–50 g verdauliches Eiweiß kommen.

Im Anschluß an diese Fragen dürfte mit wenigen Worten auf die *Normierung des Produktionswertes der Futtermittel* einzugehen sein. KELLNER hat zu diesem Zwecke bekanntlich den *Stärkewert* herangezogen, d. h. er rechnete die Wirkung des Futtermittels so um, als ob der wirksame Teil des Futters nur aus Stärke bestände. Wie KELLNER selbst hervorgehoben hat, bezieht sich dieser Stärkewert nur auf das Wirkungsverhältnis der verschiedenen Futtermittel bei der *Mast* und stützt sich auf Versuche an *Wiederkäuern*. Versuche von MORGEN, HANSEN und spätere von KELLNER schienen den Beweis erbracht zu haben, daß der Stärkewert der Futtermittel auch als ein Maß für dessen *Milchbildungsermögen* gelten könnte. Dies bestreitet NILS HANSSON⁸, welcher

¹ BUSCHMANN, A.: Landw. Versuchsstat. **101**, 1 (1923).

² MÖLLGAARD, H.: Mitt. d. D. L. G. 1927, Stück 24, 621.

³ SJOLLEMA, B.: J. Landw. **62**, 364 (1914).

⁴ NILS HANSSON: Fühlings Landw. Ztg. **63**, 289 (1916).

⁵ ASAM, M.: J. Landw. **71**, 16 (1923).

⁶ SCHEFNER, A., W. KLEIN u. M. STEUBER: Biochem. Z. **133**, 137 (1922).

⁷ KATAYAMA, T.: Landw. Versuchsstat. **69**, 321 (1908).

⁸ NILS HANSSON: Fühlings Landw. Ztg. **63**, 41 (1914).

⁹ CROWTHER u. WOODMAN: Zitiert auf S. 115.

¹⁰ NILS HANSSON: Z. Tierzüchtg **5**, 295 (1926).

der Meinung ist, daß das Futtereiweiß bei der Bildung von Fleisch und Milch einen höheren Produktionswert besitzt, als bei der Bildung von Fett bei der Mast, wobei der stickstoffhaltige Anteil der Produktion verlorenggeht. Infolgedessen setzt er für den Stärkewert den *Milchproduktionswert* des Futtermittels, den er in der Weise findet, daß er die Reduktionszahl des verdaulichen Eiweißes im Verhältnis zu der der Kohlehydrate von dem KELLNERSchen Wert 0,94 auf 1,43 erhöht, indem er das Eiweiß mit seinem vollen Brennwert einsetzt. Um dem berechneten Milchproduktionswert eine größere praktische Verwendbarkeit zu verleihen, hat ihn HANSSON in *Futtereinheiten* umgerechnet, und zwar entspricht eine Futtereinheit einem Milchproduktionswert von 0,75 kg. Da z. B. 100 kg Erdnußkuchen einen Milchproduktionswert von 94 kg besitzen, so enthalten sie $94 + \frac{1}{3} = 125,3$ Futtereinheiten. Hierzu ist FINGERLING¹ der Meinung, daß, wenn der Stärkewert das Eiweiß zu niedrig einschätzt, dasselbe durch den Milchproduktionswert zu hoch eingeschätzt wird und die höhere Verwertung der Kohlehydrate nicht mit erfaßt wird; er verspricht sich erst von späteren eingehenden Untersuchungen Aufklärung. Diese Kontroverse ist in der neuesten Zeit wieder aufgelebt², wobei FINGERLING schwerwiegende Einwände gegen die Grundlage der Futtereinheiten erhebt. Auch MÖLLGAARD³ hält dieselbe nicht für wissenschaftlich begründet. Dieser Autor schlägt zur Bestimmung des Wertes der Futtermittel folgenden Weg vor: Der Nährwert der Futtermittel wird bezeichnet als ihr Produktionswert für die Mastung erwachsener Tiere, also im Sinne KELLNERS. Dabei wird aber als Einheit nicht der Stärkewert benutzt, sondern eine „*Futtereinheit*“, die annähernd $\frac{1}{3}$ Stärkewert entspricht. Da nun, wie oben ausgeführt, der Wert des Proteins bei der Mast ein anderer ist wie bei der Milchbildung, werden noch zwei weitere Werte in die Rechnung eingeführt, nämlich die *Milcheinheit* ME und der *Produktionsquotient* k. In ME wird die Größe der Milchproduktion gemessen und zwar ist eine ME = 1000 Cal. Die Menge der ME wird berechnet aus der produzierten Milchmenge und dem Fettgehalt, es wird also die Leistung des Tieres gemessen und der Fütterung zu grunde gelegt. Jede produzierte ME erfordert im Futter die Zulage einer Futtereinheit. Es ist weiter nicht gleichgültig, wie die Futtereinheit im Futter für die Produktion zusammengesetzt ist, das Protein muß vielmehr einen bestimmten Anteil im Futter ausmachen. Das Verhältnis des Proteins im Produktionsfutter wird durch den Produktionsquotienten k angegeben, der im Erhaltungsfutter und dem Futter für die verschiedenen Produktionen nicht gleich ist und z. B. im Futter der milchenden Kuh den Wert 0,2 haben soll, das heißt das Protein muß 20% des Futters ausmachen. Nach diesen Angaben benötigt eine Kuh, die z. B. täglich 20 kg Milch mit einem Fettgehalt von 3,5% gibt, folgendes Produktionsfutter: 20 kg Milch mit 3,5% Fett sind nach der Tabelle 14 ME, also sind nötig 14 Futtereinheiten = $4\frac{2}{3}$ kg Stärkewert. Dieser Stärkewert kann nun in Gestalt verschiedener Futtermittel verabreicht werden, nur ist darauf zu achten, daß der Anteil des Proteins im Futter ca 20% ausmacht. Diese Berechnungsart, durch zahlreiche Versuche gut gestützt, scheint den wirklichen Verhältnissen bis jetzt am besten gerecht zu werden und gibt vielleicht den Weg an, um in Zukunft eine rationelle Ausnutzung der Futtermittel zu gewährleisten.

Sie geht allerdings ebenfalls an dem *Amidgehalt* der Futtermittel vorbei, welcher, wie im folgenden Abschnitt gezeigt wird, beim Wiederkäuer eine

¹ FINGERLING, C.: Fühlings Landw. Ztg. **63**, 185 (1914).

² NILS HANSSON: Landw. Versuchsstat. **105**, 1 (1926). — FINGERLING, C.: Ebenda **105**, 16 (1926).

³ MÖLLGAARD, H.: Mitt. d. D. L. G. 1927, Stück 24. 621.

besondere Rolle spielt. Deshalb schlägt RICHARDSSEN¹ vor, den Gehalt an Eiweiß für die Milchproduktion so zu berechnen, daß zu dem verdaulichen Eiweiß die Hälfte des gesamten Amidgehaltes zugezählt wird, den Gehalt an Stärkewert aber so zu ermitteln, daß das verdauliche Eiweiß mit der HANSSONSEN Zahl 1.43 und die Amide mit der Zahl 0.47 in Rechnung gesetzt werden. ARMSBY und FRIES² versuchten die Frage zu klären durch Aufstellung *reiner Energiewerte* der Futtermittel an Hand von Futtermittelanalysen, Verdauungsversuchen und der hieraus sich ergebenden Werte für den Gehalt an verdaulichen Stoffen. Man ersieht jedenfalls aus dem Gesagten, daß auch auf diesem Gebiet noch keinerlei Übereinstimmung der Ansichten herrscht, und daß vielleicht erst durch weitere Versuche mit der MÖLLGAARDSCHEN Berechnung oder auf dem von FINGERLING vorgeschlagenen Wege eine Klärung zu erhoffen ist, indem man nämlich die Energiemenge ermittelt, welche das Milchtier in den einzelnen Lactationsstadien und bei den verschiedenen Leistungen der Milchdrüse bedarf, und daß man andererseits noch die Eiweißmenge feststellt, welche das Tier als Baumaterial benötigt.

Die stickstoffhaltigen Körper nichteiweißartiger Natur.

Es kann jetzt als eine Grundtatsache des tierischen Stoffwechsels gelten, daß der Eiweißbedarf des Organismus auch voll durch Verabreichung des Eiweißes in Form seiner Spaltprodukte gedeckt werden kann. Allerdings müssen dem Tiere sämtliche Spaltprodukte, die es zur Synthese seines eigenen Eiweißes bedarf, gereicht werden. Das, was in dieser Richtung durch die grundlegenden Versuche von LÖWL, ABDERHALDEN und ihren Mitarbeitern und anderen Autoren gefunden worden ist (vgl. diesen Bd. NEUBAUER: Eiweißstoffwechsel), dürfte auch für den Pflanzenfresser Geltung haben. Ist hingegen das Eiweißproduktgemisch unvollständig, so gelingt es nie, damit Carni- und Omnivoren am Leben zu erhalten (zahlreiche Versuche an Hunden, Ratten und Mäusen). Ganz in derselben Weise verhält sich auch das herbivore Kaninchen, wie ZUNTZ und BAHLMANN³ und LÜHTJE⁴ zeigen konnten.

Die Frage ist nun von großer praktischer Bedeutung deshalb, weil in den pflanzlichen Futtermitteln, insbesondere den grünen Futterpflanzen, Hackfrüchten usw., ein erheblicher Teil der darin enthaltenen N-haltigen Stoffe nicht wirkliches Eiweiß sind, sondern aus Stoffen nichteiweißartiger Natur bestehen, die aber den Eiweißprodukten — Aminosäuren — nahestehen (F. EHRLICH). Es sind die sog. *Amidverbindungen*: Asparagin, Glutamin, Leucin, die Amino-valeriansäure, das Tyrosin und die Phenylaminopropionsäure; von organischen Basen das Hypoxanthin, Adenin, Xanthin, Guanin, Betain, Cholin, Vernin u. a. In Futtermitteln, welche aus dem Tierreiche stammen, finden sich außer dem Tyrosin hauptsächlich die basischen Stoffe: Kreatin, Xanthin, Hypoxanthin, Guanin, Carnin. Außerdem trifft man in pflanzlichen und tierischen Futtermitteln fast regelmäßig das Lecithin an, das den Fetten nahesteht.

Es ist nun eine interessante Tatsache, daß die Wiederkäuer insofern eine Ausnahme bezüglich der Verwertung dieser Amidsubstanzen machen, als für diese bewiesen ist, daß sie aus manchen dieser Stoffe, von denen das *Asparagin* wegen seiner leichten Beschaffbarkeit am häufigsten zu den Untersuchungen

¹ RICHARDSSEN, A.: Dtsch. landw. Tierzucht **18**, 25; Z. Tierzüchtg **5**, 313 (1926).

² ARMSBY, H. P. u. J. A. FRIES: Pennsylvania Stat. Coll. **1916**, Bull. Nr 142.

³ ZUNTZ, N. u. P. BAHLMANN: Du Bois Reymonds Arch. **1882**, 424.

⁴ LÜHTJE, H.: Pflügers Arch. **113**, 547 (1906).

herangezogen worden ist, Nutzen ziehen können. So konnte z. B. KELLNER¹ in einer Versuchsreihe mit 2 Lämmern feststellen, daß diese Tiere im Durchschnitt täglich folgende Mengen Eiweiß ansetzten:

Ohne Zulage	4,1 g
Mit 5,73 g Stickstoff in Form von <i>Asparagin</i>	15,6 g
„ 5,73 g „ „ „ „ „ <i>Ammoniumacetat</i>	15,7 g

Wenn auch aus diesen Versuchen hervorgeht, daß das *Asparagin* und das *Ammoniumacetat* in diesen Fällen einen beträchtlichen Eiweißansatz erzielt hat, so darf doch die Bedeutung dieser Stoffe für die Ernährung der Wiederkäuer nicht überschätzt werden. Denn nicht alle dieser Stoffe und diese auch nicht in allen Fällen haben einen derartig günstigen Einfluß auf die Fleischbildung. So sind nach FRIEDLÄNDER² und JUST z. B. die nichteiweißartigen N-Verbindungen der *Melasse* und der *Malzkeime*, in denen sie einen beträchtlichen Prozentsatz ausmachen, auch für den Wiederkäuer nicht verwertbar. Außerdem darf man nicht außer acht lassen, daß da, wo überhaupt eine Fleischbildung auf diese Weise erzielt wird, sie bei gleich großer N-Zufuhr in Form von Eiweiß sehr viel höher sein würde. Die N-haltigen Verbindungen nichteiweißartiger Natur sind gegenüber dem Eiweiß also auch beim Wiederkäuer unterlegen. Daß sie unter Umständen besonderer Art in der Fütterung eine gewisse Rolle spielen können, haben die zahlreichen Fütterungsversuche ergeben, die während des Krieges mit Eiweißersatzfuttermitteln (Knochenleim, Leimledermehl, Leimgallertefutter usw.) ausgeführt worden sind.

Der katastrophale Eiweißmangel in und nach dem Kriege hat das Augenmerk auf ein anderes N-haltiges Nichteiweiß gelenkt, daß sich leicht und bequem aus dem Stickstoff der Luft in beliebigen Mengen herstellen läßt, das Amid der Kohlensäure, den *Harnstoff*. VÖLTZ³ hat als erster in dieser Richtung Versuche an Hammeln durchgeführt und gefunden, daß beim wachsenden Wiederkäuer ein Ersatz des Nahrungseiweißes durch Harnstoff erfolgen kann, und zwar so weitgehend, daß der gesamte Eiweißbedarf für den N-Umsatz und -Ansatz aus ihm gedeckt werden konnte, wenn genügende Mengen leichtverdaulicher Kohlehydrate dem Körper zur Verfügung standen. Nicht so günstig waren die Ergebnisse, die MORGEN⁴ bei Hammeln mit Harnstofffütterung erzielte, während HONCAMP⁵ zu ähnlichen Ergebnissen wie VÖLTZ kam. ROSTAFIŃSKI⁶ schließt aus seinen Versuchen, daß beim erwachsenen Schaf der Harnstoff den Eiweiß-N wenigstens zum Teil ersetzen kann, und zwar was Lebenderhaltung und Produktionswert betrifft. ROGOZIŃSKI⁷ macht allerdings die Einschränkung, daß die N-haltigen Körper nichteiweißartiger Natur nur dann im Stoffwechsel der Wiederkäuer Verwendung finden, wenn eine außerordentliche Eiweißarmut in der Nahrung vorliegt. An Kühen wiederum fand HANSEN⁸ eine wenig günstige Beeinflussung des Lebendgewichts durch die Harnstofffütterung. Alles in allem ist zu bemerken, daß die Frage der *Fleischbildung durch den Harnstoff* noch nicht in jeder Beziehung einwandfrei geklärt ist; auch die neuesten Versuche von

¹ KELLNER, O.: Z. Biol. **39**, 313 (1901).

² FRIEDLÄNDER, K.: Landw. Versuchsstat. **67**, 283 (1907).

³ VÖLTZ, W., W. DIETRICH u. A. DEUTSCHLAND: Landw. Jb. **52**, 431 (1919). - VÖLTZ, W.: Biochem. Z. **102**, 151 (1920).

⁴ MORGEN, A., G. SCHOLER, K. WINDHEUSER u. ELSA OHLMER: Landw. Versuchsstat. **99**, 1 (1921).

⁵ HONCAMP, F. u. E. SCHNELLER: Biochem. Z. **138**, 461 (1923).

⁶ ROSTAFIŃSKI, J.: Rocznikóv Nauk Rolniczych **12**, 1 (1924).

⁷ ROGOZIŃSKI, F.: Bull. de l'acad. polon. des sciences et des lettr. **1924**, 395.

⁸ HANSEN, J.: Landw. Jb. **57**, 141 (1922).

HONCAMP und KOUDELA¹ konnten ein eindeutiges Ergebnis *nicht* erbringen. Sicher ist, daß N-Retentionen vorkommen, aber die Frage nach dem wirklichen Verbleib des retinierten N bedarf wohl doch noch einer beweisenden Beantwortung. SCHEUNERT, KLEIN und STEUBER² konnten auf Grund von Respirationsversuchen und langdauernden Fütterungsversuchen an wachsenden Lämmern einen Fleischansatz nicht nachweisen und erklärten die tatsächlich gefundenen N-Retentionen alscheinbare, vorgetäuscht durch eine Ausscheidung des Harnstoff-N durch die Haut. Diese Erklärung des Zustandekommens der N-Retentionen wird nach mündlicher Mitteilung SCHEUNERTS von diesem allerdings jetzt nicht mehr aufrecht erhalten. Sehr interessant sind jedenfalls bezüglich dieser Frage die Ergebnisse neuerer Untersuchungen von VÖLTZ³, der in Mästungsversuchen mit Harnstoff im Vergleich zu Erdnußkuchen bei Hammellämmern *keine Steigerung* des Lebendgewichts gegenüber den Kontrollen erzielen konnte. Die Gewichtsverhältnisse waren trotz der Harnstoffzulage die gleichen wie bei den Kontrollen, die nur die Grundration erhielten, während die Tiere der 3. Gruppe, die die gleichen Mengen an resorbierbarem N in Form von Erdnußkuchen zu sich nahmen, eine deutliche Steigerung des Lebendgewichts aufwiesen. UNGERER⁴ kam bei seinen Fütterungsversuchen an Milchziegen zu dem Ergebnis, daß Harnstoff als Ersatz des Eiweißes zwar das Stickstoffgleichgewicht bewahren kann, aber keinen Ansatz, sondern sogar eine Ausschwemmung N-haltiger Substanzen durch den Harn herbeiführt. Mit dieser Ausschwemmung ist gleichzeitig eine Gewichtsabnahme verbunden, die nicht auf einer verstärkten Wasserabgabe durch die Nieren besteht.

Günstiger sind die Ergebnisse der Versuche gewesen, die sich mit dem *Einfluß der Harnstofffütterung auf die Milcherzeugung* befassen. Hier liegen Versuche von VÖLTZ⁵, HANSEN⁶, MORGEN⁷, RICHARDSEN⁸, HONCAMP⁹, UNGERER⁴, PAASCH¹⁰, WILLIGER¹¹ und BAREISS¹² vor, die alle ergeben haben, daß der Amidstickstoff des Harnstoffes, wie auch andere Amide, die Rolle des Nahrungseiweißes bei der Milchsekretion von Wiederkäuern in einem gewissen Umfange zu übernehmen vermag. Nur über den Grad dieses Umfanges herrscht noch nicht volle Übereinstimmung und aus allen Untersuchungen geht die Überlegenheit des Eiweißes über die Amide hervor.

Nach dem heutigen Stande unseres Wissens ist also über die Harnstofffrage zu sagen, daß die Verhältnisse bezüglich der *Fleischbildung* noch sehr unklar liegen, daß aber nicht bestritten werden kann, daß unter gewissen Umständen nicht zu hohe Harnstoffmengen und Beigabe leicht verdaulicher Kohlehydrate der Harnstoff ebenso wie andere N-haltige Stoffe nichteweißartiger Natur bei *Milchreich* eiweißsparend wirken oder tatsächlich einen bestimmten Teil des Futtereiweißes ersetzen kann. Über die *wirtschaftliche* Seite dieses Problems hat vor einigen Jahren PFEIFFER¹³ Ausführungen veröffentlicht.

¹ HONCAMP, F. u. ST. KOUDELA: Z. Tierzüchtg. **10**, 1 (1927).

² SCHEUNERT, KLEIN u. STEUBER: Zitiert auf S. 116.

³ VÖLTZ, W., H. JANTZON u. E. REISCH: Landw. Jb. **59**, 321 (1924).

⁴ UNGERER, E.: Biochem. Z. **147**, 275 (1924).

⁵ VÖLTZ, W., W. DIETRICH u. H. JANTZON: Biochem. Z. **130**, 323 (1922).

⁶ HANSEN: Zitiert auf S. 120.

⁷ MORGEN, A., G. WINDHILSER u. E. SA OHLMER: Landw. Versuchsst. **99**, 395 (1922).

⁸ RICHARDSEN, A.: Zitiert nach HONCAMP: Agrikulturchemie S. 92.

⁹ HONCAMP, F. u. F. MÜLLER: Z. angew. Chem. **36**, 45 (1922).

¹⁰ PAASCH, E.: Biochem. Z. **160**, 333 (1925).

¹¹ WILLIGER, J.: Biochem. Z. **180**, 156 (1927).

¹² BAREISS, H.: In.-Diss. Breslau 1928.

¹³ PFEIFFER, TH.: Fühlings Landw. Ztg. **71**, 313 (1922).

Bei der Beantwortung der Frage der verschiedenen Wirksamkeit dieser Stoffe bei den verschiedenen Tierarten dürfte den im Verdauungsschlauch der Wiederkäuer befindlichen *Mikroorganismen* eine entscheidende Rolle zuzuschreiben sein. Sei es, daß diese die stickstoffhaltigen Nichteiweißkörper der Nahrung leichter angreifen können und dadurch das eigentliche Eiweiß vor der Zersetzung durch sie geschützt ist und somit dem Wirtskörper restlos zugute kommt (Spartheorie von ZUNTZ¹), sei es, daß, wie HAGEMANN² annimmt, diese Organismen nach der Assimilation dieser Stoffe zu Bakterieneiweiß an anderen Stellen des Verdauungsschlauches selbst verdaut und resorbiert werden. Nach diesen Theorien würde die Verwertbarkeit der Nichteiweißkörper also nicht von ihrer Assimilierbarkeit abhängen, sondern von der Tätigkeit der Mikroorganismen im Verdauungskanal, eine Ansicht, die auch die verschiedene Verwertbarkeit bei den einzelnen Tierarten erklären würde, da ja bekanntermaßen der Fleischfresser Gärungserreger im Verdauungsschlauch nur in sehr geringer Menge beherbergt, während sie beim Pflanzenfresser und besonders dem Wiederkäuer in ungeheuren Massen vorhanden sind.

Diese theoretischen Überlegungen waren bisher experimentell noch nicht bewiesen worden. Versuche im Reagenzglas hatten wohl ergeben, daß die Pansenbakterien auf amidhaltigen Nährböden wachsen, Versuche mit Pansen-saft verliefen dagegen ergebnislos. Auch SCHEUNERT hat immer auf dem Standpunkt gestanden, daß die Annahme nicht zutreffend ist, daß die Gärungserreger in den Vormagen der Wiederkäuer den Harnstoff zu Bakterieneiweiß aufbauen. Näheres hierüber bei SCHEUNERT und SCHIEBLICH³. Arbeiten von SCHWARZ⁴ schienen dagegen die Möglichkeit eines experimentellen Beweises für die Wichtigkeit der Mikroorganismen zu erbringen. Es ist deshalb sehr zu begrüßen, daß im MANGOLDSchen Institut in den letzten Jahren die Frage experimentell direkt in Angriff genommen worden ist. Dabei hat FERBER⁵ zunächst die Zahl der Infusorien und ihre Arten bei normaler Fütterung bestimmt und ziemlich gleichbleibende Zahlen gefunden. Auf Grund dieser Zahlen konnte dann der Einfluß verschiedener Fütterung auf die Menge der Infusorien nachgeprüft werden. Die uns hier interessierenden Versuche mit Ammoniumacetat und Harnstoff ergaben nun, daß die Infusorien diese Amide nicht verwerten können, sondern daß ihre Zahl und Lebensfähigkeit nur durch Steigerung der Eiweißgaben im Futter erhöht werden kann. Somit scheinen die Verhältnisse doch nicht so einfach und klar zu liegen, wie man bisher anzunehmen geneigt war. Volle Klarheit werden erst spätere Versuche bringen; denn nach den Ergebnissen von FERBER haben wir keine Erklärung mehr für das verschiedene Verhalten der Omni- und Herbivoren in Hinsicht auf die Verwertung der Amide.

Vielleicht ist dem Problem auf einem kürzlich von KRAUS⁶ angegebenen Wege näher zu kommen, welcher aus seinen Versuchen schließt, daß durch die Tätigkeit der Mikroorganismen im Pansen der Fettgehalt desselben vermehrt wird. Dabei nimmt dieser Autor an, daß die Fettbildung durch die Infusorien erfolgt, während die zur Fettbildung nötigen Bausteine durch die Tätigkeit der Bakterien, die ebenfalls in reichlichem Ausmaße vorhanden sind, entstehen. In den Versuchen betrug z. B. die Fettzunahme im Pansen, bezogen auf die Anfangsmenge, 31—59%. Da alle diese Verhältnisse noch nicht näher er-

¹ ZUNTZ, N.: Pflügers Arch. **49**, 477 (1891).

² HAGEMANN, O.: Landw. Jb. **20**, 264 (1891).

³ SCHEUNERT, A. und M. SCHIEBLICH: Dieses Hdb. III.B/II, 967 (1928).

⁴ SCHWARZ, C.: Biochem. Z. **156**, 130 (1925).

⁵ FERBER, K. E.: Z. Tierzüchtg. **12**, 31 (1928).

⁶ KRAUS, F. J.: Biol. generalis (Wien) **3**, 347 (1927).

forscht sind, kann man auch die Möglichkeit einer Verwertung der Amide auf diesem Wege nicht a priori von der Hand weisen.

Der Stoffwechsel der N-freien Nährstoffe.

Ebenso wie die anderen Tierarten kann auch der Pflanzenfresser mit einer Nahrung, die nur N-freie Nährstoffe enthält, nicht am Leben erhalten werden. Durch eine derartige Fütterung wird zwar der Verbrauch an Körperfett gegenüber dem Hungerzustand herabgesetzt, der des Eiweißes in manchen Fällen ebenfalls, kann aber niemals ganz aufgehoben werden (Abnutzungsquote). Auf diese Art und Weise ernährte Tiere leben zwar länger wie reine Hungertiere, gehen aber im Laufe einiger Zeit doch zugrunde. Wird eine Ration verfüttert, die neben den N-freien Nährstoffen auch Eiweiß enthält, so ist die Eiweißzufuhr das bestimmende Moment für den Eiweißumsatz ebenso wie bei reiner Eiweißnahrung; gegenüber der letzteren Ernährung wird in diesem Falle aber etwas mehr N angesetzt. Derartige Versuche, die die eiweißsparende Wirkung des *Nahrungsfettes* dartun, hat KELLNER an Ochsen ausgeführt, die zu einem Grundfutter eine bestimmte Zulage Erdnußöl erhielten. Bei diesen Tieren betrug die Menge der verdauten Nährstoffe und der Fleischansatz pro Kopf und Tag:

	Verdaute Nährstoffe			Fleischansatz
	Rohprotein	Fett	N-freie Stoffe ohne Fett	
	g	g	g	
Grundfutter	884	126	6033	76,6
Ölzulage	878	803	5920	85,0
Grundfutter	724	90	4021	33,8
Ölzulage	698	633	3598	119,4
Grundfutter	564	20	4257	—0,2
Ölzulage	573	477	4274	43,5

Daß *Kohlhydrate* dieselbe Wirkung auf den Eiweißansatz auszuüben vermögen, lehren Versuche, die ebenfalls KELLNER ausführte, indem er zu einem Grundfutter Stärkemehl, Rohrzucker und Rohfaser zulegte und dabei im Durchschnitt für die Verdauung des Futters und den Fleischansatz folgende Zahlen erhielt:

	Verdaute Nährstoffe				Fleischansatz
	Rohprotein	Fett	N-freie Stoffe	Rohfaser	
	g	g	g	g	
Grundfutter	736	79	3846	1180	47,1
Stärkemehlzulage	639	72	5304	1106	85,3
Grundfutter	881	266	2994	1032	46,8
Rohrzuckerzulage	803	260	4709	984	150,4
Grundfutter	793	104	2903	1098	38,2
Rohfaserzulage	701	113	3347	3115	127,7

Von den N-freien Nährstoffen der Futtermittel befördern also die Fette und Kohlhydrate (einschließlich der Rohfaser) den Eiweißansatz; von den Pentosanen und den organischen Säuren ist eine solche Wirkung noch nicht bewiesen, aber anzunehmen. Zu erwähnen ist noch, daß in bezug auf die Eiweißersparnis die Kohlhydrate bei gleichen Mengen etwas wirksamer sind als die

Fette, eine Tatsache, die wohl damit in Zusammenhang zu bringen ist, daß der Körper aus Fett keine Kohlehydrate bilden kann, bei einem Mangel an solchen in der Nahrung also zur Bildung der notwendigen Mengen das Eiweiß heranziehen muß.

Wie schon oben erwähnt, hängt der Eiweißumsatz bei Nahrungsgemischen ab von der Menge des gereichten Eiweißes. Dieser Faktor ist aber nicht allein entscheidend. Eine große Rolle spielt auch das Verhältnis zwischen dem Eiweiß und den N-freien Nährstoffen (*Eiweißverhältnis*), eine Tatsache, die nach den Vortischen Untersuchungen am Fleischfresser von KÜHN¹ auch für den Pflanzenfresser bewiesen worden ist.

Fettbildung im Tierkörper.

Die Bildung des Körperfettes kann auf verschiedene Art und Weise vor sich gehen. Eingehende Versuche haben bewiesen, daß der Tierkörper instande ist, aus dem *Nahrungsfett* ohne wesentliche chemische Umsetzungen Körperfett zu bilden. Diese Verhältnisse werden eingehend an anderer Stelle dargelegt, hier bedarf es nur der Erwähnung, daß diese Tatsache auch für den Pflanzenfresser Gültigkeit hat. Die Bildung von Körperfett aus *Kohlehydraten* ist zuerst sicher durch eingehende Versuche KÜHN² mit Hilfe des Respirationsapparates für den Pflanzenfresser bewiesen worden. Spätere Untersuchungen von KELLNER³ haben dann bestätigt, daß bei kohlehydratreicher Kost im Körper mehr Fett angesetzt wird, als aus dem Protein und dem Fett der Nahrung gebildet werden könnte. Was die Mengen dieses aus Kohlehydraten gebildeten Fettes anbelangt, so geht aus weiteren Versuchen von KELLNER⁴ an erwachsenen Rindern hervor, daß je 1 kg verdaute Substanz folgende Mengen Körperfett lieferte:

Stärkemehl	248 g
Rohfaser	253 g
Rohrzucker	188 g

Der Prozentsatz der Energie der verdauten Nährstoffe, der zum Ansatz kam, belief sich demzufolge beim

Stärkemehl	auf 56,4%
Rohfaser	„ 57,0%
Rohrzucker	„ 45,2%

Diese Prozentzahlen sind also beim Wiederkäuer nicht sehr hoch; er steht jedenfalls dem Schwein, das bis zu 30% mehr Fett aus Kohlehydraten zu bilden vermag, erheblich nach. Der Verlust der Energie dürfte neben der Methan- und Wasserstoffgärung in der Hauptsache auf die anderen sehr umfangreichen *Gärungsvorgänge* im Verdauungsschlauch der Pflanzenfresser und besonders der Wiederkäuer zurückzuführen sein. Mit dieser Ansicht stimmt gut überein, daß den größten Verlusten der Rohrzucker unterliegt, der wegen seiner leichten Löslichkeit für die Mikroorganismen sicher viel leichter angreifbar ist wie die schwerer löslichen Polysaccharide.

Vitamine.

Zu den Stoffen organischer Natur, die nicht ohne Einfluß auf den Stoffwechsel sind, muß man nach der heutigen Ansicht auch die Vitamine zählen.

¹ KÜHN, G.: Landw. Versuchsstat. **44**, 548 (1894).

² KÜHN, G.: Landw. Versuchsstat. **44**, 560 (1894).

³ KELLNER, O.: Landw. Versuchsstat. **53**, 1 (1900).

⁴ KELLNER, O.: Landw. Versuchsstat. **53**, 450 (1900).

Wenn die Bedeutung dieser Stoffe für den Pflanzenfresser auch noch keine eingehende experimentelle Bearbeitung gefunden hat, so sind sie sicher auch für diese Tiergattung von großer Wichtigkeit. In neuester Zeit neigt man auch dahin, bei der Entstehung gewisser Krankheiten, deren Ätiologie noch nicht klar erkannt ist, wie z. B. der Lecksucht, die Frage einer genügenden Vitaminzufuhr mit aufzuwerfen. Alles in allem darf man wohl behaupten, daß auch für den Pflanzenfresser die Vitamine dieselbe Rolle spielen wie bei den anderen Tieren und dem Menschen, daß aber bei Vorhandensein reichlichen Futters und sonst normaler Fütterungsart die Zufuhr in der Nahrung von selbst eine so große ist, daß Ausfallerscheinungen nicht aufzutreten pflegen. Anders ist natürlich eine reichliche Verfütterung von Vitaminen an Milchkühe zur Erzielung einer vitaminreichen Milch für die menschliche Ernährung und die Jungtieraufzucht zu beurteilen, die aber nicht in den Rahmen dieser Abhandlung gehört.

Die Notwendigkeit der einzelnen Vitamine für die Kälberaufzucht hat vor kurzem eine eingehende Bearbeitung gefunden. JONES, ECKLES und PALMER¹ stellten die Wichtigkeit und notwendige Anwesenheit von *Vitamin A* bei der Kälberaufzucht fest und fanden, daß das Weizenstroh eine gute A-Quelle für die Wiederkäuer darstellt. BECHDEL, ECKLES und PALMER² fütterten Rationen, an denen Ratten an B-Mangel starben, an Kälber und sahen bei diesen keinen ungünstigen Einfluß. Aus diesen Versuchen schließen die Autoren, daß die Kälber entweder keinen Bedarf an *Vitamin B* haben oder daß in ihren Verdauungskanal eine Synthese von Vitamin B durch Bakterien oder andere Mikroorganismen stattfindet. Der Bedarf der Kälber an *Vitamin C* ist nach THURSTON, ECKLES und PALMER³ so gering, daß er durch jede einigermaßen normale Futterration gedeckt werden kann.

Nur der Vollständigkeit halber sei noch angeführt, daß es SHIMAMURA und NAITO⁴ gelungen ist, bei Pferden durch alleinige Verfütterung von poliertem Reis experimentell beriberiartige Krankheitserscheinungen hervorzurufen.

Mineralstoffwechsel.

Auch für den Pflanzenfresser, ja gerade für diesen, ist die Aufnahme einer gewissen Menge anorganischer oder organischer Salze in der Nahrung eine Notwendigkeit. Die an anderer Stelle dargelegten Verhältnisse des Mineralstoffwechsels haben auch für Pflanzenfresser Geltung. Für ihn ist von besonderer Bedeutung eine genügende Zufuhr von *Kochsalz*. Denn da die verfütterten Pflanzen sehr reich an Kalium sind — nach BUNGE beträgt die K-Menge in der Nahrung des Pflanzenfressers das 2- bis 4fache von der in der Nahrung des Fleischfressers — so tritt bei ungenügender Kochsalzzufuhr leicht eine Verarmung des Körpers an diesem Salz ein.

Ein weiterer Grund für das größere Kochsalzbedürfnis der Wiederkäuer konnte auch darin zu erblicken sein, daß diese Tiere beträchtliche Natronmengen in ihren roten Blutkörperchen besitzen. Bei dem Alkalibedürfnis der Wiederkäuer muß man ferner auch an die Tatsache denken, daß dieselben zur Abneutralisation der durch die Gärung in den Vormagen dauernd entstehenden

¹ JONES, I. R., C. H. ECKLES u. L. S. PALMER: J. Dairy Sci. **9**, 119 (1926).

² BECHDEL, S. L., C. H. ECKLES u. L. S. PALMER: J. Dairy Sci. **9**, 409 (1926).

³ THURSTON, L. M., C. H. ECKLES u. L. S. PALMER: J. Dairy Sci. **9**, 37 (1926).

⁴ SHIMAMURA, T., u. K. NAITO: Trans. far east. Assoc. trop. Med. **1**, 249 (1925). — NAITO, K., T. SHIMAMURA und K. KUWABARA: 5. rep. of the government inst. f. veter. research 219 und 22 (1928).

Fettsäuren eine *Dauersekretion der Parotiden* besitzen, die in ihrem alkalischen Speichel dem Blut fortwährend ansehnliche Mengen von Alkali entziehen.

Daß das *Kalium* neben dieser gewissermaßen schädlichen Wirkung auf den Körper aber auch sehr wichtig ist, geht aus den Versuchen von HAGEMANN und OHL¹ hervor. In dieser ausführlichen Arbeit haben die beiden Autoren unsere Kenntnisse über den Wert des Kaliums in der Nahrung zusammengetragen und weisen auch auf die Beziehungen des K zu einigen Krankheiten hin. So soll z. B. K-Mangel die Entstehung der Lecksucht begünstigen und die heilende Wirkung der Melasse auf ihrem K-Reichtum beruhen. Außerdem soll das K in seiner Eigenschaft als radioaktives Element durch keine andere radioaktive Substanz ersetzbar sein.

Daß außerdem die milchgebenden Muttertiere, die mit der Milch erhebliche Mengen von Mineralstoffen ausführen, mehr Mineralstoffe in der Nahrung aufnehmen müssen, bedarf keiner besonderen Erwähnung.

Weiter spielen eine wichtige Rolle das *Calcium* und *Magnesium* einer- und die *Phosphorsäure* andererseits. Von den Basen herrscht in der Regel der Kalk vor, der in den Knochen zum überwiegenden Teil als Phosphat, in geringerer Menge auch als Carbonat abgelagert ist. Enthält die Nahrung eines ausgewachsenen Tieres zu wenig von diesen Mineralbestandteilen, so verarmt der Körper daran, indem er dauernd geringe Mengen im Kot und Harn ausscheidet. Die Verteilung auf Kot und Harn ist dabei je nach der Nahrung verschieden; hat die Gesamtasche des Futters eine saure Reaktion, so ist auch der Harn sauer und enthält viel Phosphorsäure; überwiegen aber in der Nahrung die basischen Äquivalente, so erscheint die Hauptmasse der Stoffe im Kot. Bei normaler Fütterung erscheinen im *Kot* der Pferde z. B. 50—75% des ausgeführten Calciums und 100% der Phosphorsäure, beim Wiederkäuer 95 bzw. 80%. Bei ausschließlicher Haferfütterung an Pferde, also einer phosphorsäurereichen und kalkarmen Kost, konnte SCHEUNERT² zeigen, daß in diesem Falle 20—30% der Phosphorsäure im *Harn* ausgeschieden wird.

Selbstverständlich ist eine ungenügende Zufuhr dieser für das Knochengerüst notwendigen Mineralstoffe beim jugendlichen Individuum von einschneidenderer Bedeutung wie beim erwachsenen. Während bei letzterem erst allmählich sich Störungen herausbilden (*Osteoporose*), die durch Beigabe der fehlenden Salze behoben werden können, bildet sich bei ersterem eine Weichheit der Knochen-substanz heraus, die eine große Ähnlichkeit mit der *Rachitis* hat, und die schwerer zu beseitigen ist. Den größten Bedarf an Kalk und Phosphorsäure zeigen natürlich die noch *säugenden* Tiere; nach SOXLETH setzen Saugkälber von den Mineralstoffen der Milch 97% des Kalkes, 31% des Magnesiums und 73% der Phosphorsäure im Körper an. Aus diesen Zahlen erhellt die große Bedeutung einer genügenden Zufuhr dieser Mineralstoffe beim Muttertier bzw. dem Jungen. HART und Mitarbeiter³ halten z. B. bei der Milchkuh 6—8 g CaO auf ein Pfund produzierte Milch im Futter für erforderlich, während andererseits TURNER, HARDING und HARTMAN⁴ behaupten, daß eine Kuh, welche täglich 12—19 kg Milch gibt, mit einer Ration aus gutem Kraftfutter und gutem Alfalfahen ins Ca- und P-Gleichgewicht kommen kann, also ohne besondere Zufuhr von Mineralstoffen.

Alles in allem ist zu bemerken, daß auch die neueren Arbeiten auf dem Gebiete des Mineralstoffwechsels noch keine eindeutige Klärung dieser wichtigen

¹ HAGEMANN, O. u. E. OHL: Landw. Versuchsstat. **106**, 125 (1927).

² SCHEUNERT, A., SCHATKE, A. u. M. WEISE: Biochem. Z. **139**, 10 (1923).

³ HART, E. B., STEENBOCK, H., HOPPERT, C. A. u. G. C. HUMPHREY: J. of biol. Chem. **58**, 43 (1923).

⁴ TURNER, W. A., HARDING, T. S. u. A. M. HARTMAN: J. of biol. Chem. **74**, 27 (1927).

Fragen gebracht haben. Bestätigt konnte werden, daß der tierische Organismus nicht nur mit *organischen*, sondern auch *anorganischen* Verbindungen seinen Mineralstoffbedarf decken kann und daß eine ungenügende Zufuhr von Salzen, insbesondere Calcium- und Phosphorsalzen, nicht nur die Bildung und Erhaltung des Knochengerüsts, sondern auch seine ganzen Lebensfunktionen ungünstig beeinflußt, während andere Fragen noch ungelöst sind, z. B. welches Verhältnis zu einer optimalen Ausnutzung der Phosphorsäure dieselbe zum Kalk haben muß u. a. m.

In den letzten Jahren ist die Wichtigkeit eines weiteren Elementes für die Ernährung mehrfach diskutiert worden, nämlich des *Jods*. Von einigen Autoren konnte ein günstiger Einfluß kleiner Jodgeben auf die *Milchergiebigkeit* festgestellt werden. So berichtete wohl STINER¹ als Erster, daß die Zugabe von jodhaltigem Salz bei Kühen den Milchertrag, den Fettgehalt und den Gehalt an festen Bestandteilen erhöht. STROBEL, SCHARER und SCHROPP² sahen ebenfalls eine Zunahme des Milchertrages um 9–10% gegenüber den Kontrollen bei kleinen Jodgeben und eine wesentliche Erhöhung der absoluten Fettmenge. Von NIKLAS, STROBEL und SCHARER an Ziegen durchgeführte Versuche ergaben bei Verabreichung von 180 mg Jod pro Tier und Tag die gleichen Ergebnisse³, während spätere Versuche mit geringen Dosen von 7,5 und 15 mg⁴ keine Veränderung der Milchproduktion ergaben.

Eine Verfütterung von Jod oder jodierter Salze wird besonders von v. WENDT in Finnland propagiert und hat nach den letzten Mitteilungen von v. WENDT und MÜLLER-LENHARTZ⁵ sehr gute Ergebnisse gezeitigt. Nicht nur in bezug auf den Milch- und Fettertrag sind günstige Wirkungen festzustellen, sondern die Autoren berichten auch über eine erhebliche Besserung der Unfruchtbarkeit.

Von besonderer Bedeutung scheint weiter der zuerst von KELLY⁶ behauptete Zusammenhang zwischen Jodzufuhr einer- und der *Assimilation von Calcium und Phosphor* andererseits zu sein. Diese Frage leitet von der Ernährungslehre in die Pathologie über, hat aber in Hinblick auf die Entstehung bzw. Verhütung der Rachitis großes Interesse. Eine Zusammenstellung der Literatur über die Verwendung des Jods in der Tierhaltung findet sich in der Broschüre von CORRIE⁷.

Es muß aber betont werden, daß die Erforschung der Wirkung des Jods noch in den allerersten Anfängen steckt und daß es noch eingehender Forschung bedarf, bis wir alle die Faktoren kennen werden, die bei der Jodfrage eine Rolle spielen. Vorläufig scheint auch in Hinblick auf den gegenwärtigen Stand der Jodbehandlung des menschlichen Kropfes eine abwartende Stellung angezeigt und die Frage jedenfalls noch keineswegs soweit geklärt zu sein, daß *Jodgeben als ein integrierender Bestandteil der Fütterung angesehen werden können*.

Der Stoffwechsel bei gemischter Nahrung.

Im Vorstehenden haben wir unseren Betrachtungen reine Körper der Eiweiß-, Fett- und Kohlehydratgruppe zugrunde gelegt. Es bleibt nun noch die Frage zu untersuchen, wie sich der Tierkörper bei Darreichung einer Nahrung ver-

¹ STINER, O.: Report to Swiss Goitre Commission, Session of 18. Feb. 1925.

² STROBEL, A., K. SCHARER und W. SCHROPP: Biochem. Z. **180**, 313 (1927).

NIKLAS, H., A. STROBEL und K. SCHARER: Biochem. Z. **170**, 277 (1926).

⁴ STROBEL, A. und K. SCHARER: Biochem. Z. **180**, 300 (1927).

v. WENDT und MÜLLER-LENHARTZ: Dtsch. landw. Presse **55**, 81 (1928).

⁶ KELLY, F. C.: Biochem. Journ. **19**, Nr. 4 (1925).

⁷ CORRIE, F. E.: Das Jod in der Tierhaltung. R. Boll, Berlin 1928.

hält, die diese 3 Nährstoffgruppen in verschiedenen Mischungen enthält. Auch bei der Aufklärung dieser Frage ist wiederum KELLNER mit seinen Mitarbeitern bahnbrechend gewesen. Nach seinen zahlreichen, an erwachsenen Schnittochsen ausgeführten Fütterungsversuchen wissen wir heute, daß die Ansatzwerte, welche für die reinen Nährstoffe ermittelt worden sind, wirklich als Maßstab zur Beurteilung der Wirkung der verdauten Nährstoffe dienen können. Die Verfütterung von Eiweiß, Fett und Kohlehydraten der verschiedensten Form, wie sie in den gebräuchlichsten *Kraftfuttermitteln* vorkommen, wirkt demnach nicht anders, wie wenn man dieselben Mengen in Form von Kleberprotein, Erdnußöl und Stärkemehl verabreicht. Weiter lehren die Versuche, daß beim Wiederkäuer die *verdaute* Rohfaser in diesen Futtermitteln ebenso wirkt wie verdautes Stärkemehl.

Versuche mit *Rauhfutterstoffen* haben dargetan, daß deren Wirkungsgrad sehr viel geringer ist, wie der eben erwähnten Kraftfuttermittel. So betrug der Produktionsausfall beim Weizenstroh bis zu 80%, beim Kleeheu immer noch gegen 30%. Als Grund für diese Produktionsminderung ist einmal die vermehrte Kauarbeit anzusehen, die für das Schlingbarmachen einer solchen trockenen und sperrigen Nahrung sehr erheblich ist; die größte Rolle spielt aber der Gehalt an Rohfaser, was auch daraus hervorgeht, daß der Produktionsausfall eines Futtermittels direkt mit seinem Rohfasergehalt parallel geht. Wie KELLNER gezeigt hat, setzen je 100 g in den Futtermitteln enthaltene Rohfaser den Ansatz im Körper des Rindes um 136 Cal = 14,3 g Körperfett herab. Da die von den inkrustierenden Substanzen befreite, gut zerkleinerte Rohfaser ebensoviel Fett zu erzeugen vermag wie reines Stärkemehl, kann der Grund für diese Produktionsverminderung nicht in der chemischen Beschaffenheit der Rohfaser an sich liegen. Neben der schon erwähnten sehr großen Kauarbeit dürfte hierfür die Belastung des Verdauungsapparates durch die großen Massen des unverdaulichen Teiles der Rohfaserstoffe neben den erheblichen Gärungsprozessen und vielleicht auch Fäulnisvorgängen in den distalen Darmabschnitten in Frage kommen.

Zusammenfassend ist also zu bemerken, daß es KELLNER durch sehr zahlreiche Versuche mit den verschiedensten Futtermitteln gelungen ist, zu beweisen, daß die verdaulichen Nährstoffe der verschiedenen Futtermittel nicht gleichwertig sind, sondern eine verschiedene Wirksamkeit enthalten, die abhängig ist von dem Widerstand, den das Futtermittel der Zerkleinerung und Auflösung entgegensetzt. Die hierdurch bedingte Mehrarbeit ergibt viel größere Unterschiede für ihre Wirksamkeit, als die chemische Form, in welcher die einzelnen Bestandteile der verschiedenen Nährstoffgruppen vorkommen. Wenn damit auch nicht gesagt sein soll, daß alle die verschiedenen Proteingemische, die verschiedenen Fette und die mannigfaltigen Kohlehydrate, die in den Futtermitteln vorkommen, unter sich stets vollständig gleichwertig sind, so sind doch eventuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppenvertretern so gering, daß wir sie bis heute noch nicht zahlenmäßig feststellen können. Die einzige Ausnahme besteht darin, daß in der Gruppe der N-freien Extraktivstoffe der Zucker sich gegenüber den anderen Polysacchariden von der Art der Stärke als unterwertig erwiesen hat.

Energetische Verhältnisse.

Methodik. Zur Messung des Energieverbrauchs der Pflanzenfresser können dieselben Methoden und Apparate Verwendung finden, wie sie an anderer Stelle dieses Handbuches für den Menschen und Fleischfresser beschrieben worden sind. Wir können also die Energie *direkt* bestimmen mit Hilfe des *Tiercalori-*

meters, von denen eine ganze Anzahl beschrieben worden sind und die z. B. ARMSBY auch für Untersuchungen am Großvieh verwendet hat. Eine neue Apparatur hat in letzter Zeit CAPSTICK¹ beschrieben. Diese ist gegenwärtig die einzige in Europa in Gang befindliche Apparatur dieser Art. Im allgemeinen wird man sich aber der *indirekten Methode* bedienen, indem man neben den sichtbaren Ausscheidungen auch die gasförmigen bestimmt und aus dem verbrauchten Sauerstoff und dem R.-Q. mit Hilfe der bekannten kalorischen Werte den Energieverbrauch errechnet. In dieser Hinsicht sind alle bekannten Methoden auch für die großen und kleinen Pflanzenfresser brauchbar. Apparate nach dem Prinzip von PETTENKOFER, REIGNAULT-REISET und ZUNTZ eignen sich, wenn sie die nötigen Abmessungen aufweisen, zu Versuchen auch mit diesen Tieren. Wie KLEIN und STEUBER² neuerdings nachgewiesen haben, gelingt es, mit dem PETTENKOFER-TIGERSTÄDTschen Prinzip, genaue Analysenapparate vorausgesetzt, auch in einem großen Apparat von 84 cdm Fassungsvermögen den Sauerstoff mit derselben Genauigkeit zu bestimmen wie die Kohlensäure.

Während es nun bei Mensch und Fleischfresser genügt, von den gasförmigen Ausscheidungen die Kohlensäure und den Sauerstoff zu bestimmen, ist für eine vollständige Bilanz des Pflanzenfressers, insbesondere des Wiederkäuers, noch die Kenntnis eines weiteren Faktors unerlässlich, nämlich die *Menge der brennbaren Gase*, die durch die Gärungen in den Vormagen entstehen und teils durch den Ructus, teils aber auch nach Resorption in das Blut durch die Lunge ausgeschieden werden. Sie sind natürlich nur bestimmbar mit Apparaten, bei denen sich das Tier in einem Kasten befindet; bei Kanülenversuchen kommen nur die Lungengase, die nur geringe Mengen dieser brennbaren Gase enthalten, zur Analyse; die übrigen gehen verloren. Zur gasanalytischen Bestimmung derartig geringer Mengen brennbarer Gase, wie sie in der Praxis vorkommen, hat KLEIN in seiner Dissertation eine Differentialmethode beschrieben und an dieser Stelle auch auf die Fehlermöglichkeiten dieser nicht leichten Bestimmung aufmerksam gemacht. Wie sich mit Hilfe der erhaltenen Werte beim Wiederkäuer die Rechnung vollzieht, hat ANDERSEN³ neuerdings dargetan. Auf Grund der im Harn und Kot gefundenen Stickstoffmenge wird das ungesetzte Protein und die auf dieses beim Verbrennen entfallene Kohlensäure und der Sauerstoff errechnet. Der übrig bleibende Teil der im Respirationsversuch gefundenen Kohlensäureproduktion und des Sauerstoffverbrauchs stammt dann von den N-freien Stoffen. Wenn die Menge des ausgeschiedenen Methans (beim Wasserstoff wird ganz ähnlich verfahren) aus der Analyse bekannt ist, so kann diejenige Kohlenstoffmenge berechnet werden, die bei einer vollständigen Verbrennung dieses Methans entstanden wäre und den zu dieser Verbrennung verbrauchten Sauerstoff. Die Addition dieser beiden Werte zu den Werten, die für die Verbrennung der N-freien Stoffe oben errechnet wurde, ergeben einen theoretischen Wert, der dann der Wirklichkeit entsprechen würde, wenn das Methan im Körper verbrannt wäre. Mit Hilfe der ZUNTZschen Formel der kalorischen Werte des Sauerstoffs bei verschiedenem R.-Q. kann man nun die Wärmeproduktion des Tieres in Calorien berechnen. Der so erhaltene Wert stimmt natürlich nicht mit den wirklichen Verhältnissen überein, denn das Methan ist ja tatsächlich nicht verbrannt. Da man aber die Menge Methan und die Verbrennungswärme desselben kennt, so lassen sich ohne Schwierigkeit die Calorien errechnen, die auf das Methan entfallen und die von der oben berechneten Wärmeproduktion

¹ CAPSTICK, J. W. in Abderhaldens Hdb. d. biol. Arbeitsmeth. Abtlg. IV, Tl. 10, H. 4, Lief. 158. Berlin und Wien: Urban & Schwarzenberg 1925.

² KLEIN, W. u. MARIA STEUBER: Biochem. Z. **136**, 477 (1923).

³ ANDERSEN, A. C.: Biochem. Z. **130**, 143 (1922).

des Tieres abzuziehen sind, um diejenige Wärmemenge zu finden, die tatsächlich und nur durch die Verbrennungen der N-freien Substanzen im Tierkörper entstanden sind. Addiert man nun zu dieser Zahl noch den Verbrennungswert des Proteins, so erhält man die gesamte im Körper umgesetzte Energie unter den gegebenen Versuchsbedingungen. Das Verfahren bietet neben der Möglichkeit, die Wärmeproduktion auch der Wiederkäuer ohne Tracheotomie mit allen gebräuchlichen Respirationsapparaten genau zu bestimmen, auch noch den Vorteil, daß es bei respiratorischen Quotienten verwendbar ist, die wegen Fettbildung im Tierkörper den Wert von 1,00 überschreiten.

Energieverbrauch in der Ruhe.

Unter *Grundumsatz* versteht man bekanntlich den Energieverbrauch eines Individuums bei vollständiger Muskelruhe und Nüchternheit. Da sich bei den Pflanzenfressern die erstere Forderung wohl kaum, die letztere, wie aus den Darlegungen im Anfang dieses Abschnittes hervorgeht, überhaupt nicht verwirklichen läßt, so sind Grundumsatzbestimmungen bei diesen Tieren nicht möglich. „Relative Nüchternwerte“ hat KLEIN für das Rind angegeben. Er fand z. B. bei seinem stehenden Versuchstier pro Quadratmeter Oberfläche und 24 Stunden bei einem R.-Q. von 0,816 eine Wärmeproduktion von 2192 Cal. beim liegenden Tiere bei einem R.-Q. von 0,848 1685 Cal. Die erstere Zahl stimmt mit der von BENEDICT¹ an seinen Ochsen auf direktem Wege gefundenen von 2150 sehr gut überein. Wie schon eingangs erwähnt, konnte BENEDICT durch Darreichung nur der halben Ration den Umsatz bis auf 1475 Cal herunterdrücken, während er bei der folgenden Wiederauffütterung wieder auf 2200 stieg. In einer späteren Arbeit bestimmten BENEDICT und RITZMAN² den Basalstoffwechsel des Stieres 24—48 Stunden nach der Nahrungsaufnahme in liegender Stellung zu etwa 1300 Cal pro Quadratmeter Körperoberfläche und im Stehen zu etwa 1700 Cal. Weiter weisen sie darauf hin, daß große Unterschiede in der Wärmeproduktion in bezug auf die vorhergehende Fütterung bestehen: so sind, wenn Weidegang der Hungerperiode vorhergegangen ist, die Werte höher wie nach einer Zeit der Unternährung. Auch diese Ausführungen zeigen, daß derartige Feststellungen an den großen Herbivoren sehr viel schwieriger sind wie bei den Carnivoren und dem Menschen.

Die mit diesen Methoden gefundenen Zahlen liegen erheblich über dem Grundumsatz der Carni- und Omnivoren; man nimmt aber an, daß der wirkliche Grundumsatz der Pflanzenfresser in einer ähnlichen Höhe liegt wie bei den anderen Tierarten. WOOD und CAPSTICK³ errechneten aus ihren Versuchen an Schafen für dieses Tier einen Grundumsatz von 960 Cal pro Quadratmeter Oberfläche und 24 Stunden, ein Wert, der diese Annahme wenigstens für den kleinen Wiederkäuer zu bestätigen scheint.

Für das Pferd geben ZUNTZ und HAGEMANN Werte an, die man als wirkliche Grundumsatzwerte bezeichnen könnte. Das untersuchte Tier hatte mehrere Tage schon geringe Nahrungsmengen aufgenommen und hatte dann bis zum Versuch 23 Stunden gehungert. Die erhaltenen Werte wurden durch Abzug der Verdauungsarbeit auf den Quadratmeter Oberfläche des ruhenden, absolut nüchtern gedachten Tieres umgerechnet. Als MEEUSEsche Konstante wurde die von HECKER⁴ für das Pferd errechnete von 9.0232 benutzt. Auf diese Art wurde

¹ BENEDICT, F. G. und E. G. RITZMAN: Zitiert auf S. 114.

² BENEDICT, F. G. u. E. G. RITZMAN: Proc. Acad. natur. Sci. Philad. **13**, 132 (1927).

³ WOOD, T. B. u. J. W. CAPSTICK: J. agricult. Sci. **16**, 325 (1926).

⁴ HECKER: Z. Vet. Kde **1894**, H. 3.

für das Pferd ein Grundumsatz aus 8 Versuchen von im Mittel 948,13 Cal pro Quadratmeter Oberfläche berechnet, eine Zahl, die mit der für den Menschen und Fleischfresser gefundenen befriedigend übereinstimmt.

Den Umsatz des Lammes während und kurz nach der Säugeperiode haben in neuerer Zeit KLEIN und STEUBER¹ untersucht. Da das Tierchen in fast allen Versuchen im Kasten lag, ist in diesen die Muskelruhe annähernd erreicht worden; nüchtern war das Tier jedoch nicht, sondern es kam sofort nach dem Saugen in den Apparat. Der gefundene R.-Q. von ungefähr 0,76 entsprach der MilCHFETT- und -Eiweißverbrennung. Auch hier haben wir also keine Grundversuche, sondern solche, die den „Produktionsumsatz“ des ruhenden, wachsenden Lammes dokumentieren. Der tägliche Energieaufwand des Versuchstieres pro Quadratmeter Oberfläche sank in der Versuchsreihe von 1702 Cal allmählich gegen das Ende der reinen Säuglingszeit auf 1481 Cal ab, um nach der Aufnahme von fester Nahrung im Laufe der Zeit wieder auf 1639 Cal zu steigen.

Energieverbrauch bei der Arbeit.

Stehen. Beim Wiederkäuer bedingt schon das *Stehen* gegenüber dem Liegen einen gewissen Mehraufwand von Energie, den DAHM² zu 8%, ARMSBY³ zu 30% und KLEIN zu 35,2% feststellten. Zahlen, die mit den von BENEDICT und RITZMAN⁴ gefundenen gut übereinstimmen. FRIES und KRISS⁵ machen auf eine Fehlermöglichkeit bei diesen Bestimmungen aufmerksam. Beim Liegen des Tieres wird nämlich auf der Unterlage Wärme *aufgespeichert*, die nach dem Erheben wieder ausgestrahlt wird und das Ergebnis fälschen kann. Diesen Fehler haben FRIES und KRISS berechnet und in ihren so korrigierten Versuchen an einer 400 kg schweren Kuh einen Mehrverbrauch von 26,34 Cal pro Stunde Stehen gefunden.

Anders verhält sich in dieser Beziehung das Pferd. Wie aus den ZUNTZschen Versuchen hervorgeht, besteht zwischen dem liegenden und stehenden Pferd kein Unterschied im Energieverbrauch; Reitpferde können sogar eine Last von 100 kg tragen, ohne beim Stehen gegenüber dem Liegen eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs zu zeigen. Dieser Unterschied zwischen Wiederkäuer und Pferd liegt in den anatomischen Verhältnissen des letzteren begründet; denn bekanntlich verfügt das Pferd über einen Sehnenapparat, der eine Feststellung der Extremitäten ohne aktive Muskeltätigkeit und somit ohne Energieverbrauch gestattet.

Arbeitsleistung. Für den Energieverbrauch des Pferdes bei der *Arbeit* sind die klassischen Arbeiten von ZUNTZ und seinen Schülern HAGEMANN und LEHMANN auch heute noch maßgebend. Die Versuchstiere atmeten durch eine Trachealkanüle und arbeiteten auf einer Tretbahn, die jede beliebige Arbeit vorzunehmen und genau zu messen erlaubte. Da die Versuchsanordnung nur den Lungengaswechsel zu bestimmen gestattete, wurden an einem Tiere in mehreren Fällen mit dem PETTENKOFERschen Respirationsapparat auch derjenige Teil der Gase bestimmt, der durch die Haut oder den After ausgeschieden wurde und aus den erhaltenen Werten, die für die Sauerstoffaufnahme 5,5% und für die Kohlensäureabgabe 3% ausmachten, die reinen Lungengasversuche entsprechend korrigiert. Mit Hilfe dieser Methode wurden so zahlreiche Ver-

¹ KLEIN, W. u. MARIA STEUBER: Biochem. Z. **139**, 66 (1923).

² DAHM, C.: Biochem. Z. **28**, 456 (1910).

³ ARMSBY, H. P. u. A. FRIES: Landw. Jb. **1904**.

⁴ BENEDICT, F. G. u. E. G. RITZMAN: Zitiert auf S. 114.

⁵ FRIES, J. A. u. M. KRISS: Amer. J. Physiol. **71**, 60 (1924).

suche durchgeführt, daß die erhaltenen Mittelwerte eine ausreichende Gewähr für ihre Genauigkeit bieten dürften.

a) *Horizontalbewegung des unbelasteten Pferdes.* Bei dieser Art der Bewegung hängt der Verbrauch von der Geschwindigkeit ab, wie die folgende Tabelle beweist. Zur Fortbewegung von 1 kg Masse um 1 m benötigte das Tier:

bei einer Minutengeschwindigkeit von . . .	78 m	90 m	98 m
Energie	0,2356	0,3621	0,3929 cal.

Wurde die Horizontalbewegung im Trabe ausgeführt, so stieg der Energieverbrauch pro Kilogramm Masse und Meter Weg bei einer Geschwindigkeit von 195 m pro Minute auf 0,5478 cal. Die Zurücklegung eines bestimmten Weges im Trabe erfordert also einen größeren Energieaufwand wie im Schritt, was wohl damit zusammenhängen dürfte, daß beim Trabe der Körper höher gehoben wird.

b) *Horizontalbewegung des stark belasteten Pferdes.* Zur Belastung des Pferdes wurde der Sattel mit Bleiplatten versehen, die durchschnittlich 125 kg wogen. Die Versuche ergaben, daß das so belastete Tier bei einer Minutengeschwindigkeit von 90 m pro 1 kg Masse und 1 m Weg 0,3914 cal gegenüber 0,3621 cal unbelastet gebrauchte, also einen Mehraufwand von 8%. Beim Traben mit Belastung war der Energieaufwand noch etwas größer: Die Steigerung betrug hier 10% gegenüber derselben Geschwindigkeit ohne Belastung.

c) *Bewegung auf ansteigender Bahn.* Bei dieser Arbeit kann man durch Abziehen der oben gefundenen Werte für die Vorwärtsbewegung den Teil der verbrauchten Energie berechnen, der auf das bloße Heben des Körpers entfällt. Hier fanden die Untersucher bei einer Steigung der Bahn um 10.7° pro mkg einen Energieverbrauch von 6,8508 cal, bei einer Steigung um 18.1° einen solchen von 6,9787 cal. Wurde die Aufwärtsbewegung im Trabe ausgeführt, so erhöhte sich der Energieaufwand pro mkg Steigarbeit auf 7,3647 cal oder um 7,5%.

d) *Bergabgehen.* Erwähnenswert ist das Verhalten des Pferdes beim Bergabgehen, einer Gangart, für die das Pferd wenig geeignet ist, da es schon bei geringer Neigung seinen Körper zurückhalten muß, was nur mit Hilfe von Muskelkontraktionen und somit Energieaufwand möglich ist. Eine Ersparnis an Energie wird also bei dieser „negativen Arbeit“ im Verhältnis zur Horizontalbewegung nur dann möglich sein, wenn die Neigung des Weges sehr gering ist. Nach ZUNTZ-HAGEMANN ist eine ausgesprochene Energieverminderung vorhanden bei einer Neigung des Weges um $2^\circ 52' = 5\%$; bei einer Neigung des Weges um 10% ist der Energieverbrauch für das Bergabsteigen schon ebenso groß wie für den Gang auf der Ebene; bei noch stärkerer Neigung erhöht sich in entsprechendem Maße auch der Energieverbrauch.

e) *Zugarbeit.* Auch hier wurde von dem Gesamtenergieverbrauch die Menge abgezogen, die für die Eigenbewegung des Tieres erforderlich war und somit für die reine Zugleistung folgende Werte gefunden:

Bewegung	Steigung	Energieverbrauch	Nutzeffekt
Schritt	$0,5^\circ$	7,519 cal	31,3%
„	$8,5^\circ$	10,336 „	22,7%

Durch den Zug im Trabe änderte sich der Energieverbrauch nicht wesentlich, wenn keine übermäßige Anstrengung damit verbunden war.

Auf einem anderen Wege hatten vorher KELLNER¹ und später WOLFF² das Problem in Angriff genommen. Sie versuchten, aus den Änderungen des Stickstoffgehaltes im Harn Schlüsse auf das Verhältnis zwischen Futter und Arbeitsleistung zu ziehen. Als Maßstab dafür, ob das Tier bei einer gewissen Fütterung und Arbeit Körpersubstanz zu- oder ansetzte, wurde weiterhin das Verhalten des Lebendgewichtes hinzugezogen, das sich beim Pferde als sehr empfindlich erwies. Aus den WOLFFSchen Versuchen hat später ARMSBY³ den Nutzeffekt errechnet, der sich mit 33–37% bei Fortbewegung und Zug befriedigend mit den ZUNTZschen Zahlenwerten deckt.

f) *Übung. Ermüdung.* Einen weiteren erheblichen Einfluß auf den Energieverbrauch hat ferner das Training im günstigen und die eintretende Ermüdung im ungünstigen Sinne. So stieg z. B. bei übermäßiger Anstrengung in dem unter e) erwähnten Falle der Energieverbrauch auf 10,078 cal an und der Nutzeffekt fiel auf 23%. Der Grund ist darin zu suchen, daß die ermüdeten Muskeln geschont werden und andere Gruppen zur Arbeit herangezogen werden, die weniger geübt und geeignet zur Leistung der betreffenden Arbeit sind. Weiterhin spielt auch der Mehrverbrauch für die gesteigerte Atemtätigkeit eine Rolle. Aus dem ersteren Grunde tritt auch eine Erhöhung des Umsatzes ein, wenn die für die Arbeit in Betracht kommenden Körperteile erkrankt sind. Wie groß dieser Einfluß sein kann, geht ebenfalls aus den ZUNTZ-HAGEMANNschen Versuchen hervor; bei einem Pferde, das einen schmerzhaften Sehnenschaden am Fuße hatte, fanden nämlich diese Autoren eine Steigerung des Umsatzes um 45% über den Mittelwert.

¹ KELLNER, O.: Landw. Jb. 9, 665 (1880).

² WOLFF, E.: Landw. Jb. 24, 125 (1895).

³ ARMSBY, H. P.: Principles of animal nutrition, S. 542. New York 1902.

Physiologische Verbrennungswerte, Ausnutzung, Isodynamie, Calorienbedarf, Kostmasse.

Von
M. RUBNER
Berlin.

Physiologische Verbrennungswerte.

Zusammenfassende Darstellungen.

RUBNER: Z. Biol. **21**, 305. — Derselbe: Gesetze des Energieverbrauchs. S. 14 ff. 1902.
— Derselbe: Z. Biol. **41**, 262.

Das Ernährungsmaterial des Menschen wie der Tiere wird im Organismus unter Übermittlung der Energie für die Zwecke des Lebens der Zellen abgebaut.

Zwei Gruppen dieser Hauptnahrungsstoffe verlassen den Organismus ganz als Kohlensäure und Wasser, d. h. so vollkommen oxydiert, wie es auch bei der gewöhnlichen Verbrennung geschieht. Diese beiden sind Fette und Kohlehydrate, anders liegt die Umsetzung bei der Gruppe der „Eiweißstoffe“, besser gesagt, der N-haltigen Stoffe.

Werden die Eiweißstoffe nicht als „Ganzes“ zum Wachstum oder Aufbau verwendet, oder eignen sich solche, wie z. B. der Leim, das Chondrin usw., überhaupt nicht für assimilatorische Zwecke, oder ist im Körper kein Bedarf für letztere, so spaltet sich ein großer, den gesamten N umfassender Komplex ab und wird ausgeschieden, und nur der N-freie Rest, der eine Mittelstellung zwischen Fetten und Kohlehydraten einnehmen mag, wird wie letztere verbrannt oder nach geeigneter Transformierung als Fett oder Kohlehydrat zurückbehalten.

Der physiologische Brennwert der N-haltigen Stoffe ist durch diesen Vorgang der Abspaltung der N-Gruppe mehr oder minder herabgesetzt. Mehrfach wurde angenommen, daß der N nur in der Form von Harnstoff zu Verlust gehe. Dies ist unzutreffend. Außer dem Verlust im Harn muß in den Fällen vollkommener Verdaulichkeit eines Eiweißkörpers auch noch der dabei entfallende Kot mit berücksichtigt werden. Verfasser hat zuerst nachgewiesen, daß der Harn eine verschiedene Zusammensetzung hat, je nach der Art der Nahrung.

Er ist am kohlenstoffreichsten bei Hunger und vor allem bei geringem Eiweißverbrauch besonders bei der Abnützungsquote, ärmer an C bei Fleisch und am ärmsten bei reiner Eiweißfütterung. Fleisch kann nicht als reine Eiweißfütterung gelten, weil es 10% seines N in der Form der N-Extraktivstoffe enthält, die fast unverändert den Körper verlassen.

1 g organische Substanz liefert in kcal:

Harnstoff.	2,523
Eiweißfütterungsharn	2,706
Fleischfütterungsharn	2,954
Hungerharn	3,101

Verfasser hat (beim Hund) gefunden:

⁵ Z. Biol. 20 (1), 414 und KRUMACHER: 51, 334.

Je nach dem N-Gehalt der Eiweißstoffe und der Art der Harnbestandteile ist der Verlust etwas verschieden. Bei Eialbumin beträgt er rund 22,7%, bei den im Hungerzustand vom Körper abgegebenen Eiweißgemischen bis 28,1%.

Für die Ernährung des Menschen liegen die Verhältnisse meist komplizierter, weil es sich nur in Ausnahmefällen um den Genuß eines einzigen Nahrungsmittels handelt. In den meisten Fällen kommt eine aus Animalien und Vegetabilien gemischte Kost in Frage. Setzen wir voraus, daß in irgendeinem Falle die Gesamtsumme der verzehrten Stoffe und ihr Energieinhalt bekannt war, so verfahren wir genau wie im vorhergegebenen Beispiel — nur wird man auf die Berechnung der Quellungs- und Lösungswärme verzichten können.

Der kalorische Quotient des Harnes¹ wechselt etwas mit der Nahrung. Eine Übersicht enthält folgende Zusammenstellung:

Nahrung	Kalorischer Quotient des Harnes für 1 g H
Muttermilch	12,1
Kuhmilch beim Säugling	6,9
„ „ Erwachsenen	7,7
fettarme gemischte Kost	8,4
fettreiche gemischte Kost	8,6
Fleisch allein	7,7
Kartoffel allein	7,7

Der höchste Quotient fand sich bisher beim Säugling bei Brusternährung, wobei der kleinste Eiweißumsatz vorhanden zu sein pflegt. Von den Kohlehydraten geht normalerweise nichts in den Harn über.

Was die Kotscheidung anlangt, so läßt sich darüber folgendes sagen: Die organische Substanz der festen Ausscheidungen ist selbst bei erheblichen Unterschieden in der Verdaulichkeit nahezu konstant. Innerhalb der Grenzen eines Energieverlustes der eingeführten Nahrung von 4–8% im Kot ist der Mittelwert der organischen Kotbestandteile rund 6,2 kcal pro 1 g. In den seltenen Fällen einer der gegebenen Grenzen überschreitenden, also sehr schlechten Verdaulichkeit, fällt die Verbrennungswärme auf rund 5,3 kcal².

In der Praxis der Ernährung kommen auch die Verluste, welche sich durch Unverdauliches und Reste der Verdauungssäfte ergeben, wesentlich in Betracht. An einigen Beispielen mag der direkt am Menschen experimentell für den Stoffwechsel festgestellte Verlust und der prozentual zu der aufgenommenen Nahrung enthaltene Nutzeffekt angegeben sein.

	Verluste an Energie in Prozenten		Physiolog. Nutzeffekt %
	im Harn	im Kot	
Kuhmilch	5,13	5,07	89,8
fette Kost	3,87	5,73	90,4
fettarme Kost	4,65	6,00	89,3
Kartoffel	2,00	5,60	92,3
gewöhnliches Brot	2,4	15,50	82,1
Vollkornbrot	2,2	24,30	73,5
Fleisch	16,3	6,90	76,8

Die Verschiedenheiten des Nutzeffektes sind teils von dem N-Gehalt der Nahrung, teils von dem Grad der Resorbierbarkeit derselben abhängig, bei

¹ Z. Biol. 42, 302.² Z. Biol. 42, 300.

Fleisch berechnet sich der Hauptverlust auf den Harn, bei Vegetabilien mit nicht vollkommen verdaulichen Beimengungen, wie dem Brot, auf den Kot.

Beim Säugling fand sich folgender physiologischer Netzeffekt:

für Muttermilch	91,6%
„ Kuhmilch	90,7%

Für die gewöhnliche gemischte Kost des Erwachsenen bei nicht zu reichlichen Vegetabilien kann man zugrunde legen

Verlust		Nutzeffekt
in Harn	in Kot	%
4,26	5,86	89,8

meist wird man wohl an 7% Verlust im Kot rechnen können.

Außer für rein wissenschaftliche Fragen kommt die Berechnung nach direkter Bestimmung der Verbrennungswärme der aufgenommenen Nahrung kaum in Betracht, sondern die Berechnung der kalorischen Werte auf Grund der durch chemische Analyse festzustellenden Menge des aufgenommenen Eiweißes, des Fettes und der Kohlehydrate. Für klinische und praktische Zwecke werden häufig sogar nur die aus Tabellen über die „Zusammensetzung“ der Nahrungsmittel entnommenen Mittelzahlen zugrunde gelegt. Dieses letztere Verfahren ist unter Umständen mit erheblichen Fehlern behaftet, weil die natürlichen Schwankungen in der Zusammensetzung der menschlichen Nahrungsmittel sehr groß sind. Die Fehler gleichen sich nun wieder etwas aus, wenn langdauernde Versuche ausgeführt werden oder Massenuntersuchungen an größeren Gruppen von Menschen. Zum allermindesten sollte man immer wenigstens den Wassergehalt der verabreichten Nahrungsmittel feststellen, außerdem die Menge des trockenen Kotes und seinen Aschegehalt.

Die Bedenken, welche gegen die übliche Analyse der Nahrungsmittel zu erheben sind, wurden schon an anderer Stelle berührt. Für eine gemischte Kost und den Betriebsstoffwechsel hat Verfasser Standardzahlen angegeben, mit denen die Eiweiß-, Fett- und Kohlehydrate zu multiplizieren sind, um den Gesamtenergieverbrauch kennenzulernen.

Diese sind 4,1 für Eiweiß (Protein, N-Substanz), 9,3 für Fett und 4,1 kcal für Kohlehydrate. In diesen Werten ist aber der Verlust durch Unverdauliches nicht mehr einbegriffen. Dieses muß besonders in Rechnung gestellt werden (rund 7-8% Verlust der Calorien), den dann erhaltenen Wert nennt man Reincalorien.

Es ist durch eingehende Versuche von RECHENBERG und durch den Verfasser nachgewiesen, daß die auf diesem eben bezeichneten Wege errechneten Zahlen mit der direkt calorimetrisch gemessenen Verbrennungswärme der Gesamtheit der Nahrungsmittel fast völlig übereinstimmen und nur Schwankungen von maximal +1,6% und -1,2% aufweisen¹.

Die von KÖNIG, ferner von BENEDICT angegebenen Umformungen solcher Berechnungen sind daher völlig entbehrlich.

Die kalorische Berechnung der Zufuhr ist die einzige Möglichkeit der Berechnung, welche eine Summierung des Wertes der Nahrungsstoffe erlaubt. Sie ist in ihrem Sinne nach auch keine einfache Umrechnung stofflicher Einheiten in eine physikalische Größe. Ihre Bedeutung liegt vielmehr biologisch begründet in der Einstellung der Zellen auf bestimmten Energiebedarf, ein Gedanke, der die Ernährungsvorgänge bei allen bisher untersuchten Organismen zusammenzufassen und zu verstehen erlaubt.

Isodynamie und spezifisch-dynamische Wirkung der Nährstoffe.

Zusammenfassende Darstellung.

RUBNER: Z. Biol. 19, 313.

Die Lebensleistungen der meisten Organismen lassen sich, wie die Erfahrung lehrt, sowohl mit animalischen Nährstoffen wie mit vegetabilischen, mit Eiweiß, mit Eiweiß und Fett, mit Eiweiß und Kohlehydraten oder mit Eiweiß, Fett und Kohlehydraten bestreiten: die Verschiedenheit der Tiere hinsichtlich der Ernährung beruht meist auf den Unterschieden im Verdauungsapparat, der den einen hauptsächlich tierische Nahrung wie Fleisch, den anderen den Genuß von Vegetabilien erlaubt.

Im Anfang der 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts hatte man zwar die Ernährung in die Zellen selbst verlegt, aber diesen Bedarf der Zellen als wechselnd angenommen, nicht nur nach Funktion der Wärme der Umgebung, der Körpertemperatur, der Arbeit der Muskeln, der Arbeit der Därme, sondern auch als abhängig gedacht von der jeweiligen Mischung der Nahrungsstoffe, auch wohl vermutet, die Grenzen in der Verarbeitung der einzelnen Nahrungsstoffe seien für jeden Stoff verschiedene. Mit der verschiedenen Körpergröße sollten auch Unterschiede in der Qualität der verbrauchten Stoffe gegeben sein. Von einer Vergleichung des Stoffwechsels bei verschiedenen Größen konnte keine Rede sein, ebensowenig wußte man zu sagen, welche Bedeutung die so außerordentlich variierbare Zellernährung denn hat.

Die Untersuchungen des Verfassers haben gezeigt, daß die Zellen an sich unter gleichen äußeren Bedingungen und Beachtung der Art der Ernährung Unterschiede nicht zeigen, wenn man statt der stofflichen Betrachtung eine energetische zugrunde legt, wobei sich ergab, daß der Energieverbrauch konstant bleibt, wie auch die Art der Befriedigung durch die Nährstoffe wechseln mag.

Wie genauere Untersuchungen gelehrt haben, ist außer einer kleinen Menge von Eiweiß, die durch nichts anderes ersetzt werden kann, die Wahl der Nahrungsmittel frei. Die Menge des unentbehrlichen Eiweißes macht etwa 4–5% der Calorien der Gesamtnahrung aus (Abnützungsquote oder N-Minimum)¹.

Verfasser hat bestimmt, in welchen Mengen sich die einzelnen organischen Nährstoffe vertreten und diese dann isodynamie Werte genannt, es fand sich dabei folgendes:

Isodynamie Werte zu 100 Fett als Vergleich berechnet:

	Direkt am Tier bestimmt	Aus der Ver- brennungswärme berechnet
Muskeleiweiß	225	213
Stärkemehl	232	229
Muskelfleisch	243	235
Rohrzucker	234	235
Traubenzucker	256	255

Außer einer bestimmten kleinen Menge Eiweiß drückt sich der Bedarf der Zellen nicht stofflich, sondern energetisch aus. Die Quelle der Energie, ob Eiweiß, Fett oder Kohlehydrat, ist gleichgültig, nur auf die Befriedigung des Energiebedarfs überhaupt kommt es an. Der Energieinhalt ist also ein Maß für die Zwecke des Ernährungsvorganges und die Leistungen des Körpers.

Die Summe der von einem Lebewesen verbrauchten Calorien, nennt man den Gesamtkraftwechsel. Man darf aber nicht annehmen, daß bei den Vorgängen der Ernährung die Wärmebildung das Primäre und Entscheidende ist. Im einzelnen kennen wir das nicht, was man den Lebensprozeß nennt, aber

¹ Z. Biol. 19, 392.

wir müssen annehmen, es werde bei der Zerstörung der Nahrung Energie durch irgendeine Umlagerung in der lebenden Substanz auf diese übertragen und nach Maßgabe des Verbrauches dieser Energie, die in der Form von Wärme oder Arbeit nach außen abgegeben wird, muß Ersatz geleistet werden. Dabei sehen wir, daß eine Selbststeuerung des Nahrungsverbrauches besteht insofern, als ein Mehrverbrauch bei vermehrtem Angebot nicht eintritt¹.

Wenn man Hunde bei einer Luftwärme von etwa 30° hält, wobei die sog. chemische Wärmeregulation (s. später) ausgeschaltet ist, mit Eiweiß oder Fett oder Kohlehydrat ernährt, so zeigt sich, daß eine Steigerung der Gesamtwärmebildung, die für die einzelnen Nährstoffe charakteristisch ist, eintritt.

Die spezifisch dynamische Wirkung beträgt²:

bei Eiweiß (Fleisch) ³	+ 40,2%
Fett	14,5
Rohrzucker	6,4

Verfasser erklärt die spezifisch dynamische Wirkung als Verlust an Energie, d. h. also als einfache direkte Bildung von Wärme bei dem Prozesse der Umwandlung der Nährstoffe bis zu eigentlicher Zellernährung, also als Vorgänge des intermediären Stoffwechsels. Man hat mancherlei andere Erklärungen versucht. So sollte z. B. das Eiweiß als Zellreiz oder die Spaltprodukte des Eiweißes in ähnlichem Sinne wirken. Glykokoll und Alanin sollte von den Aminosäuren am stärksten, Leucin und Tyrosin am schwächsten wirken, wobei unentschieden blieb, ob die frei werdende Säure selbst oder die NH_2 -Gruppe das „Reizgebende“ sei. Gegen diese Reiztheorie spricht vor allem, daß die spezifisch dynamische Wirkung streng von der Menge des zugeführten Nahrungsstoffes abhängig ist, daß ferner so differente Stoffe wie Eiweiß und Leim dieselbe Wirkung haben, und auch das vom Körper bei ungenügender Nahrung verlorene Eiweiß gleichfalls dieselbe Wirkung zeigt. In der Tat neigen sich auch die Gegner der thermischen Auffassung mehr und mehr zu⁴. Beim Menschen kommt die spezifisch dynamische Wirkung voll zur Auswirkung, da er sich zumeist unter Bedingungen findet, welche die chemische Regulation ausschließen. Da aber bei ihm das Eiweiß in der Kost nur in mäßigen Mengen vorhanden ist, wie auch das Fett (16% Eiweißcalorien, 20% Fettcalorien, 64% Kohlehydrate) und die Kohlehydrate an $\frac{2}{3}$ der Kost ausmachen, ist die mittlere spezifisch dynamische Wirkung der Nahrung auf rund 7–8% zu veranschlagen⁵. Sie pflegt in der Regel in 12 Stunden nach Aufnahme der Mahlzeit völlig abgeklungen zu sein⁶. Den Stoffwechsel, der sich beim Menschen bei völliger Ruhe und nach dem Abklingen der spezifisch dynamischen Wirkung ergibt, nennt man den Basalstoffwechsel. Er enthält den Ruhestoffwechsel des Tieres bei ausgeschalteter chemischer Wärmeregulation (Energieminimum).

Calorienbedarf.

Zusammenfassende Darstellungen.

RUBNER: Sitzsber. preuß. Akad. Wiss. 1920, 341; 1926, 384. — KÖNIG: Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel 2.

Die Nährstoffe des Körpers sollen diesen unter normalen Verhältnissen in allen seinen Teilen erhalten. Rein empirisch regelt sich der Nahrungsverbrauch

¹ RUBNER, S.: Kraft und Stoff, S. 56, 1909.

² RUBNER: Gesetze des Energieverbrauchs, S. 353, 1902.

³ Ebenso verhält sich Leim. Die Extraktivstoffe des Fleisches haben keine Wirkung.

⁴ Siehe auch LUSK: The 'specif. dynam. Action. Medical' 1922, 311 und GRAFE: Dtsch. Arch. klin. Med. 1910, Nr 8–9.

⁵ RUBNER: Biolog. Gesetze, S. 17. 1887.

⁶ RUBNER: Gesetze des Energieverbrauchs, S. 147.

bei gesunden Menschen in einer so vollkommenen Weise, daß oft über Jahrzehnte beim Erwachsenen das Körpergewicht sich nicht ändert. Auf diese Regelung durch den Durst und das Hungergefühl kann hier nicht weiter eingegangen werden.

Für jeden Erwachsenen stellt ein mittleres Gewicht, das sich nach der Körpergröße regelt, den Zustand normaler Konstitution dar.

Von dem Durchschnitt gibt es Abweichungen nach unten und oben. Eine zu geringe Nahrungszufuhr (partielle Inanition) vermindert den Zellinhalt, sie führt bei erheblichen Abweichungen vom Mittelgewicht zum Zustand der Unterernährung. Bei relativ zu reichlicher Zufuhr entsteht ein Zustand der Überernährung, der wesentlich in dem übermäßigen Fettreichtum zum Ausdruck kommt. Zu einer Eiweißmast, d. h. überreichlicher Anhäufung von Zellinhalt kommt es nicht.

Die untersten Grenzen des körperlichen Verfalls stellt der Hungertod dar, wobei, vom normalen Körperzustand ausgehend, bis 50% des Körpergewichts verlorengehen kann, doch zeigen sich, noch ehe die Hälfte dieses Verlustes erreicht ist, pathologische Zustände (Blockadewirkungen). Sind die Verluste des Körpers nicht extrem groß, so kann durch Mehrzufuhr an Nahrung eine Regeneration eingeleitet werden.

Am raschesten nachteilig wirkt eine zu geringe Zufuhr an Calorien, während Kürzungen der Eiweißzufuhr allein viel länger ertragen werden. Bei Calorienmangel der Kost wird das Defizit hauptsächlich aus dem *Fettdepot* des Organismus gedeckt. Der Eiweißmangel kann nur durch einen Angriff auf den Bestand der Zellmasse, also unter Zusammenbruch eines Teiles der *lebenden Substanz* selbst gedeckt werden.

Die Ernährungsvorgänge, die ein Individuum gerade intakt erhalten, nennt man den *Betriebsstoffwechsel*. Er scheidet sich, wie schon oben bemerkt wurde, in einen rein stofflichen Teil — eine Eiweißzufuhr, die mindestens die Abnutzungsquote ersetzt — und in einen dynamischen Anteil, welcher den Energieverbrauch durch verschiedene Nährstoffe befriedigt. Der Betriebsstoffwechsel ist der Hauptsache nach ein Abbauprozess.

Dem Betriebsstoffwechsel entgegengesetzt ist das Wachstum, der Aufbau, der in gewissem Sinne selbständig neben dem Betriebsstoffwechsel des wachsenden sich vollzieht. Der Aufbau des Eiweißes bringt für je 1 g N dem Körper ein Mehr von 34,7 Cal. Die Größe der Wachstumsmehrung kann auch durch beliebige Mehrung der Eiweißzufuhr nur innerhalb gewisser, für jedes Alter bestimmter Grenzen durchgeführt werden.

Gleichzeitig mit dem Eiweißwachstum nimmt auch die Fettanlagerung zu. Hierzu dienen die in der Nahrung enthaltenen Neutralfette der hochatomigen Fettsäuren. Ablagerungsstätten sind die von der Natur aus schon vorbereiteten Teile der Fettgewebe, aber auch die Zellen der Organe selbst.

Fett kann auch aus Kohlehydraten sich bilden, die Art des Chemismus ist noch unbekannt. Es ist aber festgestellt, namentlich durch Versuche von Lusk, daß bei einer solchen Umwandlung keine nennenswerten Verluste an Energie auftreten. Die Bildung von Fett aus Eiweiß, deren Möglichkeit z. B. für den Hund oder Katze nicht bestritten werden kann, spielt beim Menschen keine Rolle.

Neben der Fettablagerung und Eiweißablagerung haben wir als drittes die Einlagerung von Glykogen in Muskeln und Leber vor allem. Quellen des Glykogens sind der Zucker und Stärke, weiter das Eiweiß, doch gibt es auch noch andere Möglichkeiten von geringerer Bedeutung für den Körper.

Die Regeneration des Körpers nach einer Unterernährung verläuft etwa so, wie etwa für das Wachstum angegeben wurde.

Der Ernährungsprozeß setzt sich aus einer Reihe von Teilfaktoren zusammen, welche hier vorangeschickt werden mögen. Beim Menschen liegen einfachere Verhältnisse wie bei den meisten anderen Säugetieren.

Der Calorienbedarf baut sich auf

1. aus dem Basalstoffwechsel (Energieminimum),
2. aus dem Aufwand für motorische Zwecke,
3. aus der spezifisch dynamischen Wirkung.

Diese drei Teilfaktoren sind unabhängig voneinander. Der Basalstoffwechsel entspricht dem Energieminimum der Versuchstiere. Er wird bestimmt bei absoluter Ruhe des Menschen oder der Tiere nach Ablauf der spezifisch dynamischen Wirkung der Nahrung.

Die Größe des Basalstoffwechsels bleibt unberührt, auch wenn der Mensch Bewegungen ausführt, beide Teilfaktoren kompensieren sich nicht.

Von der spezifisch dynamischen Wirkung und dem motorischen Umsatz habe ich erwiesen, daß auch diese beiden Teilfaktoren sich nicht kompensieren. Wir haben also drei voneinander unabhängige Gebiete, zu denen noch als viertes das Wachstum jugendlicher Organismen hinzukommt.

Auf die komplizierten Verhältnisse bei Tieren gehe ich hier nicht ein. Die Menge der notwendigen Nahrung hängt eng zusammen mit dem Grade der Verdaulichkeit.

Einige Beispiele über die Verluste an N und an Calorien bei verschiedener *einseitiger* Ernährung mögen angeführt sein.

	Verlust in Prozenten	
	an N	an Calorien
bei Fleisch	2,5	4,4
Trockenmilch	5,0	3,4
feinem Weizenbrot	15,5	4,4
Roggenvollkornbrot	35,1	14,8
Kartoffeln	15,3	5,6
gelben Rüben	38,9	12,7
Wirsing	25,3	29,7
Äpfeln	131,6	11,6
Erdbeeren	91,3	32,8

Die Unterschiede sind also gewaltige. Bei Äpfeln wird durch die Reste von Verdauungssäften mehr N ausgeschieden als aufgenommen ist.

Die gewöhnliche Kost setzt sich bei uns in Deutschland im Gesamtdurchschnitt wie folgt zusammen:

Von 100 Cal treffen

auf Milch	8,29	Kartoffeln	12,2
Käse	1,10	Butter	5,8
Eier	0,80	anderes Fett	4,9
Brot	36,90	Fleisch	13,0
Mehl	5,50	Gemüse und Reis	3,7
Zucker	7,90		

Mehr als die Hälfte des Eiweißes liefern die Animalien. Zwei Drittel der Calorien die Vegetabilien.

Im Durchschnitt kann man als Verlust bei der Verdauung einer solchen gemischten Kost 6—8% der eingeführten Calorien und 20—25% der N-Substanzen (die Proteine) annehmen.

Es gibt auch Nationen, welche mehr Vegetabilien genießen wie die deutsche. Z. B. die Italiener, und besonders reich an Vegetabilien ist die Kost der Japaner. Ein Vergleich von vier Nationen zeigt folgendes:

Von 100 Calorien treffen in

	Italien	Frankreich	Deutschland	England
auf Cerealien	63,70	55,24	40,76	37,70
Gemüse	5,53	4,27	4,77	1,54
Kartoffeln	1,90	6,72	12,02	6,31
Früchte	9,88	1,09	2,50	2,27
pflanzliche Öle	5,13	3,98	2,03	?
Zucker	2,19	3,43	5,94	14,23
Fleisch, Wild, Fische	4,96	11,88	15,76	15,96
Milch	1,51	4,31	8,62	7,07
Käse	1,25	1,91	1,07	1,24
Butter	0,42	1,09	4,08	5,42
Tierfett und Speck	2,67	?	1,69	7,57
Eier	0,86	0,63	0,91	0,77

Betrachtet man den *Gesamtkonsum* verschiedener Nationen und berechnet den Verbrauch an Nahrungsstoffen pro Kopf und Tag, so hat man:

	Proteine	Fett	Gesamtkalorien
Italien	88	58	2612
Rußland	79	43	2666
Deutschland	88	81	2770
Österreich vor dem Krieg	81	57	2825
Frankreich	88	67	2973
England	90	105	2997
Nordamerika	89	127?	3308
Mittel	85	68	2876
Japan auf das Gewicht der Europäer gerechnet	81	29	2583

470 Millionen Menschen leben im Durchschnitt mit einem täglichen Verbrauch von 86 g Protein, 68 g Fett und 2876 Cal. Das Durchschnittsgewicht pro Kopf beträgt 45–49 kg.

Nach Ausschluß der amerikanischen Werte, die etwas zu hoch sein dürften (besonders beim Fettkonsum), ist das Mittel 84 g Protein, 65 g Fett, 453 g Kohlehydrate = 2807 kcal. 12,3% der Calorien sind Proteine, 21,5% Fett = 66,2% Kohlehydrate.

Berechnet man aus diesen nationalen Werten den Verbrauch einer Person von 70 kg, so erhält man pro Tag einen Konsum von 100 Protein, 78 Fett, 543 g Kohlehydrate = 3370 Cal.

Der Nahrungsverbrauch des Menschen kann durch empirische Beobachtungen festgestellt werden, wobei man aber sicher sein muß, daß weder ein Zuviel noch ein Zuwenig verzehrt wird. Dazu gehört eine längere Beobachtung oder die Kontrolle der Feststellung des Stoffwechsels auf analytischem und respiratorischem Wege.

Einige Beispiele findet man für kräftige Männer von etwa 70 kg Gewicht in folgender Tabelle¹.

	Protein	Fett	Kohlehydrate
Arzt	127	89	262
Diener	116	68	345
Schreiner	131	68	494
Bergleute	133	113	634
Erntearbeiter	143	108	788
Holzknechte	133	258	667

¹ Zahlreiche Zusammenstellungen finden sich in KÖNIG: Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel 2.

Den entscheidenden Einfluß auf den Nahrungsverbrauch hat die Muskelarbeit, sie bestimmt den Gesamtverbrauch. Während der Konsum an Fett und Kohlehydraten großen Schwankungen unterliegt, halten sich die Zahlen für Proteine auf einer annähernden Schwankung von 100–140. Der Verbrauch bei sitzenden Berufen ist in der Tabelle nicht aufgeführt.

Das Weitere über den Einfluß der Muskelarbeit siehe später.

Die Angaben über den Nahrungsverbrauch der Säuglingsperiode sind recht zahlreich¹.

In neuerer Zeit nimmt die Zahl der „Basalstoffwechselbestimmungen“ einen ungeheuren Umfang an. Wenn damit erstrebt werden soll, einen „Mittelwert“ zu finden, mit dem man im Bedarfsfalle das Ergebnis an einer einzelnen Person vergleichen will, etwa für klinische Zwecke, so ist das ein ziemlich unsicheres Unternehmen, weil der Mittelwert eben nicht auf einen Einzelwert bezogen werden kann. Trotz anscheinend der gleichen Bedingungen können Maximal- und Minimalgrößen um 15–16% verschieden sein, außerdem hat man, wie GESSLER zeigte, mit jahreszeitlichen Schwankungen als Ausdruck der chemischen Wärmeregulation zu rechnen². Der Basalstoffwechsel hat seine Berechtigung bei funktionellen Vergleichen bei *einem* Individuum etwa zur Bestimmung der Wirkung der Muskelarbeit.

¹ Näheres siehe LANGSTEIN u. F. MEYER: Säuglingsernährung und Säuglingsstoffwechsel, S. 74. 1914.

² GESSLER: Pflügers Arch. **207**, 375 (1925).

Der Stoffwechsel bei Arbeit.

Von

M. RUBNER

Berlin.

Zusammenfassende Darstellungen.

C. v. VOIT: Hermanns, Handbuch der Physiologie Bd. VI. I. Teil, 1881. — BENEDICT u. CATHCART: Muscular Work, 1913. — ATZLER: Körper u. Arbeit 1926. — ATZLER u. RUBNER: Z. f. Arbeitsphysiologie 1928.

Es gibt keine Tatsache, die sich so aus der allgemeinen Erfahrung uns aufdrängt, wie die Rückwirkung der Arbeit, d. h. der Muskulararbeit auf den Nahrungsbedarf. Arbeitsleistung und Tätigkeit der Muskeln gehört innerhalb gewisser Grenzen zu den Vorbedingungen der Gesundheit. Bei allen höher entwickelten Kulturvölkern weist der Nahrungskonsum auf eine nicht unerhebliche Höhe der Muskeltätigkeit hin. Letzten Endes ist die Muskeltätigkeit immer bedingt durch die Notwendigkeit der Nahrungsversorgung bei den primitiven Völkerschaften, sie wird nur verschleiert durch die Arbeitsgliederung bei den Kulturvölkern. Im normalen Kreislauf des täglichen Lebens wechseln Ruhe und Arbeitszeit, die Erholungszeit gleicht nachteiligen Wirkungen besonders schwerer Arbeit wieder aus.

Die Ermüdung ist die einzige Schutzeinrichtung, die der unserer Willkür unterworfenen Muskel gegen die tiefere Schädigung besitzt.

Die wissenschaftliche Bearbeitung des mit der Arbeit verbundenen Chemismus geht etwa 50 Jahre zurück und hat allmählich gezeigt, daß sowohl rein stoffliche Fragen der Ernährung dabei zu erwägen sind, wie auch die Quantitätsverhältnisse der gesamten Nahrung, die im Energieverbrauch uns meßbar entgegentreten.

Die ersten experimentellen Untersuchungen über die Vorgänge bei der Arbeit gehen bis zum Ende des 18. Jahrhunderts zurück, als LAVOISIER mit allerdings noch primitiver Methodik eine Mehrung der Sauerstoffaufnahme bei der Tätigkeit des Menschen feststellte. Die weitere Entwicklung der Methodik ging sehr langsam vor sich und bewegte sich Mitte des vorigen Jahrhunderts in einer Richtung, die gewissermaßen den spezifischen Stoffwechsel des Muskels zum Ausgang nahm. Orientierende Studien mehr statistischer Art hatte man damals auch schon bei einzelnen Typen arbeitender Personen gemacht und den Verbrauch der Nährstoffe kennengelernt.

Dem Gedanken, daß bei der Arbeitsleistung nicht nur die Masse des Verzehrten bedeutungsvoll sei, sondern auch die qualitative Zusammensetzung der

Kost ausschlaggebende Bedeutung habe, hat zuerst LIEBIG Ausdruck gegeben, der das Eiweiß als einzige Kraftquelle erklärte. Bewegte sich infolge dieses Ausspruchs die Bewertung der Nährstoffe für Arbeitszwecke nach Maßgabe ihres Proteingehaltes, so nahm andererseits die experimentell physiologische Richtung das Studium der Respiration bei der Arbeit in ähnlicher Weise wieder auf, wie es LAVOISIER versucht hatte. Schon mit einfacher Messung des geatmeten Luftvolumens gewann man einen Einblick in die starke Steigerung des Umsatzes bei der Arbeit, die verbesserte gasanalytische Methode erlaubt dazu auch die Feststellung des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäureausscheidung.

Ein ganz umfassendes Bild ergab aber erst die Aufnahme des ganzen Stoffwechsels über längere Zeit in vollen Tagesversuchen ermittelt.

Der auf neuer Basis der Technik konstruierte Respirationsapparat von PETTENKOFER und VOLT erlaubte den Menschen unter völlig normalen Bedingungen der Beobachtung zu unterziehen. Mit seiner Hilfe wurde zum ersten Male eine vollkommene Bestimmung aller im Menschen bei der Arbeit verbrauchten Stoffe nachgewiesen und unter den Ausscheidungen auch der Verlust an Wasserdampf einwandfrei bestimmt. Nachdem die Prinzipienfragen gelöst waren, wendete man sich den speziellen Arbeitsfragen zu, die verschiedenen Formen des Gehens, Steigens sind mit den kurzdauernden nur die Lungenatmung berücksichtigenden Methoden von ZUNTZ, DÜRIC und anderen untersucht worden, und in den letzten 20 Jahren hat das Studium spezieller Arbeitsformen und auch der gewerblichen Arbeit, des Sports und der Leibesübungen einen größeren Umfang angenommen. Doch ist man auch zum Teil wieder zu Untersuchungen längerer Arbeitsperioden in Beobachtungen an großer Respirationsapparatur zurückgekommen, um eine längere Versuchsdauer anwenden zu können (RUBNER, WOLPERT, C. TIGERSTEDT u. a.).

Die älteren Versuche konnten nur in dem Vergleich der CO_2 -Ausscheidung oder O-Aufnahme, zwischen Ruhe und Arbeit ein relatives Maß der Arbeitswirkung sehen. Erst als 1885 der Energieverbrauch als gleichheitliches Maß aller Nahrungsstoffe erkannt war und die Beziehungen zwischen Brennwert und Kohlensäureausscheidung oder Sauerstoffaufnahme quantitativ zu messen waren, zeigte sich die Notwendigkeit, von den einfachen Angaben der Gasausscheidungen und Gasaufnahme abzugehen und einen energetischen Ausdruck zu finden, der sowohl einen Vergleich mit den Ergebnissen des Gesamtstoffwechsels wie auch die Möglichkeit der Berechnung des Nutzeffektes der Arbeit erlaubte. Da also aus dem verbrauchten Sauerstoff oder der entwickelten Kohlensäure allein kein bindender Schluß über die Wärmeentwicklung abzuleiten ist, hat man diesen Übelstand zu begegnen versucht durch die Feststellung des Eiweißverbrauchs und des respiratorischen Quotienten. Der letztere ist eine Resultante der Verbrennung von Eiweiß, Fett, Kohlehydrat. Zieht man aber vom verbrauchten Sauerstoff und der ausgeatmeten Kohlensäure ab, wieviel O das Eiweiß verbraucht, und wieviel Kohlensäure aus ihm entstand, so kann man wieder mit den Resten einen Quotienten bilden, der nunmehr nur der Mischung aus den gasigen Produkten des Fettes und der Kohlehydrate entstammt und rechnerisch auflösbar ist, weil die Quotienten für Kohlehydrat und Fett konstante bekannte Größen sind. Besonders da, wo es sich um besondere Studien bestimmter Arbeitsformen und mehr noch um Vergleiche handelt, hat diese Methodik, die in zahlreichen verschiedenen Apparaturen ausgeführt wird, weitere Verbreitung gefunden.

Im folgenden sollen zunächst die rein stofflichen Fragen, welche bei der Arbeitsleistung des Menschen von Bedeutung sind, behandelt werden.

Die erste Theorie der Ernährung verdanken wir LIEBIG, etwa aus der Mitte

des vorigen Jahrhunderts. Er nahm an, daß bei der Muskelarbeit die Eiweißstoffe in höherem Maße verbraucht würden. Die Grundlage für diese Annahme war die von HALLER und anderen Physiologen ausgesprochene Meinung der starken inneren Abreibung der Muskelmaschine bei der Arbeit. Daher hat LIEBIG auch den Eiweißstoffen den Namen plastische Nahrungsmittel gegeben, also den Wiederersatz und Aufbau damit ausgedrückt, während als mehr nebensächlich die respiratorischen Nahrungsstoffe, wie Fett und Kohlehydrate, für die Wärmebildung sorgen sollten. Aus diesem Gedanken heraus hielt man auch nur das Studium der N-Ausscheidung im Harn als das Mittel, „den Stoffwechsel“ kennenzulernen. Die leicht ausführbare Harnstofftitrierung nach LIEBIG schien eine bequeme Gelegenheit zu bieten, sich über die wesentlichen Vorgänge im Körper zu unterrichten. Die recht umfangreiche Literatur der damaligen Zeit ist heute völlig gegenstandslos geworden. Wenn man auch nur die besseren Beobachter der damaligen Zeit beachtet, so waren neben zahlreichen Bestätigungen der LIEBIGSchen Theorie doch auch einige Autoren, welche bei Leistungen, bei Arbeit, keine Steigerung der N-Ausscheidung, d. h. keine Vermehrung des Eiweißverbrauchs hatten auffinden können. Auch zu solch einfachen Experimenten war damals die Methodik des Stoffwechselversuchs noch nicht reif. Erst durch BISCHOFF und vor allem durch C. VORT¹ hat die Technik jene Verbesserung erfahren, welche einwandfreie Resultate liefert.

C. Vort hat zuerst am Hund, dann am Menschen erwiesen, daß bei Arbeit überhaupt keine oder nur eine geringfügige Vermehrung des Eiweißverbrauchs zu finden ist. Auch an einem der Arbeit folgenden Tag, also nachträglich, erscheint keine vermehrte N-Ausscheidung.

Andere Autoren haben bald nach C. Vort bei landwirtschaftlich verwendeten Tieren auch nur geringe Vermehrungen der N-Ausscheidung gesehen. Die Wichtigkeit dieser Ergebnisse liegt darin, daß die N-Mehrungen des Eiweißumsatzes außer allem Verhältnis zur Arbeitsleistung stehen, und für diese energetisch nicht in Betracht kommen.

Für diese gelegentlich beobachtete Mehrausscheidung an N hat C. Vort¹ angenommen, daß bei Magerkeit der Tiere sehr leicht bei Arbeit auch etwas Eiweiß mit verbraucht werden kann. Im übrigen hat man zu bedenken, daß bei Arbeitsleistungen, die bis zur starken Atemnot gehen, hierdurch eine Mehrung des N-Verlustes eintreten kann. Das Ergebnis des Unberührbleibens des Eiweißverbrauchs bei Arbeitsversuchen darf nicht als ein Unvermögen des Eiweißes, für Arbeitszwecke zur Verwendung zu kommen, gedeutet werden. Bei reiner Fleischkost kann man den Hund zu einer ausschließlichen Eiweißernährung bringen, so daß nebenbei weder Fett noch Kohlehydrate verbraucht werden. Auch unter diesen Verhältnissen bleibt der Hund für die größten Leistungen arbeitsfähig. Das ist uns wohl verständlich. Das Eiweiß wird im Körper in einen N-haltigen, im Harn auszuscheidenden Teil und einen N-freien, der seiner Zusammensetzung nach eine Mittelstellung zwischen Kohlehydrat und Fett einnimmt, zerlegt. Bei ausschließlicher Eiweißzersetzung liegt also in diesem N-freien Anteil reichlich ein für Arbeitszwecke energetisch zu verwendendes Material vor.

Verfasser hat beim Menschen nachgewiesen, daß bei ausschließlicher Zuckerkost und bei ausschließlicher Fleischkost kein Unterschied im Energieaufwand für dieselbe Arbeit zu finden ist².

Aufwand für dieselbe Arbeit bei Zucker 845,3 keal, bei Fleisch 855,6 keal.

Es sind die älteren Versuche zwar entscheidend für die Tatsache, daß Eiweiß für die Arbeitsleistung selbst nicht in Anspruch genommen zu werden braucht

¹ Vort, C.: Hermanns Handb. d. Physiol., Bd. VI.

² Sitzgsber. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. 1910, 321.

und in der Regel nicht in Anspruch genommen wird, für die Frage aber, ob nicht doch bei Arbeit etwas an N-Material der Zellen eingebüßt wird, sind sie nicht entscheidend. Die neuere Methodik geht in dieser Hinsicht nicht von Eiweißfütterung beliebiger Art aus, sondern von dem Zustand des geringstmöglichen Eiweißverbrauchs, d. h. von der Abnützungsquote. C. THOMAS¹ hat Arbeitsversuche ausgeführt, als sein Körper sich auf den niedersten Verbrauch des N, d. h. der Abnützungsquote befand. Dabei hat sich deutlich eine Mehrausscheidung an N an den Arbeitstagen erkennen lassen, gering zwar und ohne Bedeutung für Deckung des Energiebedürfnisses bei Arbeit, aber immerhin im Sinne einer Mehrzerstörung der N-Substanz — und zwar offenbar des Muskels — zu deuten. Da der N-Zuwachs dabei an 30% betrug und die Muskeln doch nur einen Teil der Organmasse ausmachen, so ist vom Standpunkt der Frage der Abnützung das Ergebnis positiv und beachtenswert.

Wenn man heute in der Regel mit der Verneinung der Frage, ob das Eiweiß die Quelle der Muskelkraft sei, die stofflichen Probleme für erledigt hält, so kann man dem nicht beipflichten, denn Eiweiß in der Kost kann doch noch eine Reihe von Funktionen ausüben, die dem Arbeitenden zugute kommen.

Zunächst hat man zu bedenken, daß der Körperzustand des Menschen, d. h. das Verhältnis von Eiweiß und Fett, ein sehr verschiedenes sein kann und direkt die Leistungsfähigkeit bedingt. Die Zellen im allgemeinen und die Muskelzellen im besonderen werden bei Unterernährung angegriffen und verlieren ihren Inhalt, wodurch die Leistungsfähigkeit der Muskulatur auf ein Minimum sinken kann. Solche Zustände sind aber reversibel und können durch geeignete Eiweißzufuhr wieder behoben werden². Erfahrungsgemäß, wenigstens nach Tierversuchen, wird man einen solchen Wiederaufbau des Zelleibes nicht allzu schnell vor sich gehen lassen. Ein Nahrungsgemisch mit 30% Eiweißcalorien bedingt einen sicheren und nicht allzu langsamen Aufbau. Wenn es also gelingt, halb zerstörte Muskulatur wieder herzustellen, so liegt die Frage nahe, ob wir ohne Training des Körpers, also sozusagen rein passiv eine leistungsfähige Muskulatur schaffen können. Das ist zu verneinen, auch gut instand gebrachte Muskulatur muß durch die Arbeit erst in den besonderen Zustand hochgradiger Kraftleistung übergeführt werden. Dies geschieht auch nicht durch Leichtathletik, sondern hypertrophierend wirksam finden wir nur die Schwerathletik oder eine ihr entsprechende berufliche Tätigkeit. Schwere Arbeit des Muskels bestimmt also die relativ stärkere Eiweißablagerung in den Muskelzellen, wie sie aus der Hypertrophie sich äußerlich schon ausspricht.

Abgesehen von dem verschiedenen Reichtum der Muskeln an zelleigenen Stoffen, gehört zur Konstitution des Menschen vom ernährungsphysiologischen Standpunkt das Verhältnis vom Zellmaße zum Körperfett.

Der Muskelarbeiter zeigt, je größer seine Leistungen sind, um so ausgeprägter einen mageren Typus. Das selbstempfundene Streben führt unbedingt zur Abgabe des störenden Fettes, das die Arbeitsmöglichkeiten einschränkt. Der magere Körper verhält sich ernährungsphysiologisch aber wesentlich anders als der fette Organismus. Bei völligem Mangel an Nahrung zeigt der Magere einen Hungerstoffwechsel mit großem Eiweißverbrauch. Den Zustand der Magerkeit kann man dauernd nur beibehalten, wenn die Nahrungsmischung ein gewisses Übergewicht an Eiweißstoffen gegenüber der durchschnittlichen Ernährung enthält. Weiter bedingt die wechselnde Nahrungsversorgung Tage mit Überschuß und Tage mit teilweisem Mangel. Im letzteren Fall verschiebt sich die Ernährung auch bei nur stundenweisem Mangel zuungunsten des Eiweißbestandes, der

¹ THOMAS, C.: Arch. Anat. u. Physiol. Suppl., 1910, 261.

² RUBNER: Problem der Lebensdauer 1908, 53.

Verlusten unterliegt, die nur durch Mehrung eines Eiweißüberschusses über die Grenzen des vorher durchschnittlichen Verbrauchs hinaus, bestimmt auszuschließen sind. Mit diesen ernährungsphysiologischen Gründen steht die direkt praktische Beobachtung der Ernährungsweise Arbeitender in Einklang. Die Eiweißmenge der natürlichen freigewählten Kost nimmt mit steigender Arbeitsgröße gewöhnlich zu.

Da der Verbrauch der Fette und Kohlehydrate überwiegend in der *Arbeitsperiode* erfolgt, so haben wir im Arbeitszustand zwei Stoffwechselformen, während der Arbeitszeit eine relative Verschiebung des Verbrauchs nach der Richtung der N-freien Nährstoffe, im Ruhezustand aber meist ein relatives Überwiegen der Eiweißstoffe. Der Eiweißstoffwechsel spielt sich innerhalb des Gebietes des Basalstoffwechsels, d. h. des Ruhestoffwechsels, ab, wenigstens unter den beim Menschen durchschnittlich gegebenen Verhältnissen.

Was die Aufnahme der N-freien Nährstoffgruppen anlangt, so kommt es mehr auf äußere Umstände, Volksgewohnheiten, soziale Umstände und die Produktionsweise der Länder an, ob Fett oder Kohlehydrate bevorzugt werden. Nur aus Gründen der übermäßigen Darmbelastung durch Vegetabilien wird mit Recht in einzelnen Fällen dem Fett der Vorzug gegeben¹.

Wenn man eine größere Zahl empirisch festgestellter freier Ernährungsweisen vergleicht, so läßt sich nicht verkennen, daß mit steigender Gesamtcalorienzahl, die gleichbedeutend mit Zunahme der Arbeitsleistung ist, die Eiweißmenge steigt. Wenn man zwischen 2000—3000 Cal Gesamtstoffwechsel Werte findet von etwa 110 g pro Person und Tag, so bewegen sich die Werte bei 3000 und 4000 Cal schon um 130 g Eiweiß herum, bei 4000—5000 aber etwa bis 160 g. Bezieht man den Eiweißkonsum, wie berichtet, nur auf den *Ruhestoffwechsel*, so erhält man bei vegetabilischer wie animalischer Kost ein Nahrungsgemisch mit außerordentlich hohem Gehalt an Eiweißcalorien², z. B.:

Berufsart	g Protein im Tag	Die Proteineal. machen auf den Ruhestoffwechsel berechnet %
Tagelöhner	113	26,5
Holz knecht	123	28,8
Ziegelarbeiter	167	39,2
Feldarbeiter	182	42,7
Brauknecht	190	44,5
Wolgafischer.	319	74,9

Ein Eiweißstrom von 25% der Ruhecalorien ist so bedeutend, daß er alle zufälligen Schwankungen des N-Verbrauchs und zufälligen Verluste bei der Arbeit sofort abgleichen kann, also den guten Körperzustand sichert. Es können aber im Extrem, soweit man Beobachtungen gemacht hat, sogar bis $\frac{3}{4}$ des Ruhestoffwechsels aus Eiweiß entnommen werden. Die letztere Zahl bezieht sich auf Personen, die in der Fischnahrung eine unerschöpfliche Eiweißquelle zur Verfügung haben, dürfte aber auch auf arktische Völker Anwendung finden³.

Diese Feststellung bedeutet nicht nur die schon berührte Sicherung des Bestandes eines wohltrainierten mageren Körpers, sondern auch eine ganz erhebliche Steigerung des Basalstoffwechsels durch die spezifisch-dynamische

¹ Zahlreiche Zusammenstellungen solcher Erhebungen finden sich bei Köntg: Die menschlichen Nahrungsmittel 2, 389 (1904).

² RUBNER: Sitzsber. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. 1920, 356.

³ SMOLENSKI: Hyg. Rdsh. 7, 1173 (1897).

Wirkung des Eiweißes, die eben in der Ruhezeit zweifellos einer rascheren stärkeren Abkühlung entgegenwirkt, was für mittlere und kalte Klimata günstig erscheint. Für die Arbeit in heißen Klimaten würden extreme Eiweißmengen nur leistungshindernd sein können, weil die Überwärmung durch die spezifisch-dynamische Wirkung enorme Anforderungen an die Wasserverdampfung stellt¹.

So kommt das Eiweiß der Nahrung, wenn auch auf einem Umwege, doch noch in eine nähere Beziehung zur Arbeitsleistung.

Bei der Arbeit findet eine erhebliche Blutverschiebung nach den Muskeln, entsprechend eine Verringerung des Blutstromes in anderen Gebieten statt. Es hat sich aber nicht nachweisen lassen, daß dabei etwa die Resorption der Nahrung aus dem Darmkanal Schaden leidet.

Die Nachwirkung der Arbeit auf die folgende Ruhezeit ist nicht zu bezweifeln. Man hat kurz dauernde und länger dauernde Nachwirkungen zu unterscheiden.

Was die Menge der Nährstoffe anlangt, die man bei arbeitenden Personen gefunden hat, so sollen hier nur einige Beispiele solcher Befunde gegeben werden. Trotz der großen Zahl derartiger Erhebungen sind eben absolut einwandfreie Werte nicht allzu viele. Die Lebensbedingungen der Personen sind meist gar nicht angegeben. Gewicht, Alter usw. fehlen in den meisten Fällen. Deshalb mögen nur einige Erhebungen mitgeteilt sein, während die größere Zahl exakterer Bestimmungen im nächsten Abschnitt zu finden sind.

Die weiter zurückliegenden wenig umfangreichen Untersuchungen von PLAYFAIR, MOLESCHOTT, VOIT haben eine Zusammenfassung in der sog. VOITschen Forderung für die mittlere Arbeit gefunden. Sie stimmt nur für den Nahrungsverbrauch etwa eines Handwerkers und muß nach einiger Korrektur für einen Mann von 70 kg etwa folgende Nahrungsmenge als Zufuhr beanspruchen²: 110 g Eiweiß (= 17,59 g N), 60 g Fett und 500 g Kohlehydrat = 3059 Cal:

an Eiweiß	Fett	Kohlehydrate
14,7%	18,2%	67,1%

Von anderer Seite sind schon damals Angaben über den weit größeren Nahrungsverbrauch bei landwirtschaftlichen Arbeitern gemacht worden, welche später (s. unten) berücksichtigt werden, ohne daß die Verteilung auf einzelne Nahrungsstoffe nennenswerte Verschiedenheiten ergeben hätten. Aus der neuen und ausländischen Literatur seien noch einige Angaben hinzugefügt:

Für Handwerker und Leute ähnlicher Arbeitsgröße berechnet sich aus Angaben von C. TIGERSTEDT (Finnland), GIGON (Basel), FORSTER (München), STONES und DE WEYER (Brüssel) im Mittel (brutto):

pro Tag verbraucht			von 100 Cal sind in			
Eiweiß	Fett	Kohlehydr.	Cal	Eiweiß	Fett	Kohlehydr.
113	83	433	2986	15,3	25,8	41,3

Und für Leute mit schwerer Arbeit nach C. TIGERSTEDT, HULTGREN und LANDERGREEN, SUNDSTRÖM:

pro Tag verbraucht			von 100 Cal sind in			
Eiweiß	Fett	Kohlehydr.	Cal	Eiweiß	Fett	Kohlehydr.
151	89	594	3868	16,0	21,5	62,5

¹ RUBNER: Sitzsber. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. 1910, 322.

² RUBNER: Über moderne Ernährungsformen. München und Berlin 1914. - Z. Biol. 21, 380 (1885).

Diese Angaben stimmen mit den von uns schon früher gemachten Betrachtungen in Deutschland vollkommen überein, so daß über die Größe des Kostmaßes irgendwie abweichende Anschauungen nicht bestehen.

Die Größe des Energieverbrauches bei beruflicher Arbeit.

Jede Muskelarbeit hat eine Zunahme der Wärmebildung zur Folge, da im günstigsten Fall nur ein Bruchteil des Energieverbrauchs zu äußerer Arbeit verwendet werden kann oder auch Bewegungen ohne äußere Arbeit sehr häufig sind.

Die Erwärmung ist eine bekannte Tatsache beim Menschen, und wenn es möglich ist, korrigiert er jeden unnötigen Zuwachs an Wärme im Körper mit der willkürlichen Regulierung vermehrter Wärmeabgabe durch Verringerung der Kleidung. Bei niederen Temperaturen können wir unsere Wärme durch besseren Blutumlauf durch die Haut loswerden, wofür später Beispiele gegeben werden. Nichts aber wirkt unangenehmer als die hochgradige Wärmemehrung und Störung der Wärmeabgabe, die nur mehr mit reichlicher Wasserverdampfung beseitigt werden kann. Im praktischen Leben sucht sich der Arbeiter, soweit es in seinen Kräften steht, die besten Arbeitsbedingungen aus. Diese Voraussetzungen wollen wir auch für die folgenden Betrachtungen annehmen.

Insoweit es sich darum handelt, nur die während der Arbeitsperiode selbst vor sich gehende Steigerung der Kohlensäureausscheidung und Sauerstoffaufnahme und Stoffwechselvorgänge zu bestimmen, liegen zahlreiche, aber wenige langdauernde Versuche vor, in der Mehrzahl der Fälle wird nur die Lungenatmung in Betracht gezogen und wegen der Schwierigkeit, durch Ventile zu atmen, sind die Perioden sehr kurz, 15—20 Minuten, selten mehr. Die Ergebnisse dieser Art lassen sich für die Bestimmung des täglichen Nahrungsbedarfs kaum oder doch nur ausnahmsweise verwenden.

Da während der Muskelarbeit die anderen Funktionen des Körpers nicht stille stehen, läßt sie sich nicht für sich allein in ihrer Wirkung feststellen. Daher hat man schon bei den älteren Versuchen ein Abzugsverfahren angewandt, d. h. die bei Ruhe gefundenen Zahlen von den bei Arbeit gefundenen abgezogen. Als solcher Ruhezustand wird in den Fällen, bei denen es sich um volle Tagesversuche handelt, der Versuch beim Sitzen ohne besondere Tätigkeit angenommen, bei den Minutenversuchen wird meist vor dem Experiment ein Versuch in liegender Stellung ausgeführt (Basalstoffwechsel).

Für die Versuche am Menschen kann man diese Abzugsverfahren billigen, für Tiere bei wirksamer chemischer Regulation ist es unanwendbar, weil ein mehr oder minder großer Betrag der bei Arbeit entstehenden Wärme die im Ruhezustand auf der Basis chemischer Regulation entstehenden Wärme einfach ausschaltet.

In den Einzelfällen ist wohl darauf zu achten, welche Art von Berechnung die betreffenden Autoren angewandt haben, in der Literatur wird leider auf diese Ungleichheiten meist keine Rücksicht genommen.

Stoffwechsel und Körperarbeit miteinander in Verbindung zu setzen, ist schwierig, weil die praktische Beobachtung uns nichts weiter bietet als berufsmäßige Bezeichnungen einer Arbeit, woraus man sich zwar ungefähr ein Bild der Leistungen machen, aber keine zahlenmäßige Ableitungen für die Arbeit angeben kann. Es gibt aber für den Menschen ein einfaches Verfahren, das uns einen Einblick in den Gesamtaufwand für die Muskeltätigkeit erlaubt. Der Gesamtstoffwechsel eines Menschen läßt sich analytisch zergliedern, weil beim Menschen nur drei Teilfunktionen die gesamte Leistung bedingen: 1. der Basalstoffwechsel, 2. die spezifisch dynamische Wirkung der Nahrung, 3. alle will-

körperlichen motorischen Vorgänge, ja, man kann auch schließlich zu einer Synthese des Stoffwechsels gelangen, wenn man genau die Größe des Stoffwechsels während der Arbeit kennt, für die beruflich freie Zeit die geeigneten Größen des Stoffwechsels hinzufügt, Basalstoffwechsel und spezifisch dynamische Wirkung der Kost hinzurechnet. In beiden Fällen gelangt man dahin, die auf willkürliche Muskeltätigkeit treffenden Calorien festzustellen, die ich kurzweg „motorische Calorien“ nenne. Sie umfassen also sämtliche Bewegungen, nicht nur die beruflichen, aber die letzteren dominieren so gewaltig, daß ein einheitlich-verständliches Bild der Arbeitsleistung geschaffen wird¹.

In nachfolgender Tabelle sind für die wesentlichen Arbeitsformen nach zuverlässigen Angaben und eigenen Beobachtungen die Werte zusammengestellt sowohl für den Gesamtkraftwechsel wie auch für die motorischen Calorien (Nettocalorien, d. h. nach Abzug des Verlustes im Kote).

Beruf	Gesamtkalorien	Motorische Calorien	Die motorischen machen in Proz. der Gesamcal.
Büroarbeit	2556	622	24,6
Lithograph	2662	771	28,9
Schneider	2681	796	29,6
Zeichner	2836	928	32,7
Damenschuster	2881	966	33,5
Hauswart	2895	973	33,6
Mechaniker	3189	1247	39,3
Schreiner	3257	1274	38,5
Lastträger, 45 kg Last	3370	1409	44,7
Herrenschuster.	3437	1461	42,6
Lastträger, 65 kg Last	3492	1519	43,5
Sog. schwere Arbeit	3776	1724	45,6
Heutragen.	3910	1898	48,2
Soldat, Manöver	3960	2018	50,9
Last 65 kg bergauf.	5012	2120	42,4
Erntearbeiter	4388	2279	52,6
Mähen	4836	2846	58,9
Holzfäller	5600	3360	60,0

Die Berufe sind hier in gewissen Gruppen nach der Größe der motorischen Leistungen geordnet. Wir begegnen Berufsgruppen, bei denen die muskulären Leistungen außerordentlich gering sind, wie z. B. im ersten Abschnitt Beschäftigungsweisen, bei denen der Charakter „Muskelarbeit“ überhaupt nur schwach ausgeprägt ist, eine wahre Muskelermüdung und Erschöpfung also gar nicht in Frage kommt, und nur die allgemeine Ermüdung, sozusagen der Sinnesorgane und Sinnesempfindungen, das Bedürfnis des Schlafes erweckt. Dann folgen sich Gruppen mit immer mehr ausgeprägter Muskelleistung und zunehmender Größe der Arbeit.

Die Berufe mit stärkerer Leistung sind fast ausnahmslos solche, bei denen es sich um die Mitbeteiligung oder ausschließliche Verwendung der Gehwerkzeuge handelt, mit den Varianten verschiedener Geschwindigkeit, und um das Lasttragen, Überwindung von Terrainschwierigkeiten, Steigleistungen usw.

Die Tabelle zeigt uns die äußersten Grenzen beruflicher Leistungen und ihre entsprechende Ernährung für 70 kg Körpergewicht und den Tag gerechnet. Daraus folgt, daß die Unterschiede zwischen der schwachsten Muskellarbeit und

¹ RUBNER: Sitzsber. preuß. Akad. Wiss., Physik-math. Kl. 1926.

der höchsten in der Ernährung nur das etwa $2\frac{1}{2}$ -fache betragen, die obere Grenze ergibt sich aus der Unmöglichkeit, übermäßig große Nahrungsmengen auf die Dauer zu bewältigen und rationell zu verdauen.

Weit größer schwanken die motorischen Calorien zwischen den Menschen mit sitzender Lebensweise und dem angestrengtesten Arbeiter, um etwa das 5fache und noch erheblicher, anders werden die relativen Werte, wenn man den Verbrauch nicht für den Tag, sondern auf die eigentliche Arbeitszeit berechnet. Von dem Gesamtverbrauch entfallen auch beim Mann mit sitzender Lebensweise rund $\frac{1}{4}$ seiner Calorien auf den motorischen Anteil, im extremsten Falle sind 60% des ganzen Stoffwechsels durch Arbeit in Anspruch genommen, und auch hier muß man überlegen, daß in der eigentlichen Arbeitszeit selbst ganz überwiegend der Körper im Dienste der Muskulatur steht.

Die Stundenleistungen gehen im Handwerksbetriebe im allgemeinen über 200 Gesamtcalorien nicht wesentlich heraus, und in den extremsten *Dauerleistungen* begrenzt sich diese Zahl auf etwa 500 kcal. In kurzen sportlichen Leistungen kommt es zu außerordentlicher Steigerung der Leistungen, die auf dem Boden normaler Ernährung meist gar nicht mehr bestritten werden können, sondern nur unter Angreifen der körperlichen Reservestoffe.

Der Gesamtdurchschnitt der täglich geleisteten Calorien einer Nation beträgt für die Körpergröße von 70 kg umgerechnet etwa 1100 motorische kcal.

Die zahlenmäßigen Angaben beziehen sich nur auf Männer in leistungsfähigem Zustand unter geeigneten klimatischen Bedingungen. Im allgemeinen ist auch die Leistungsfähigkeit durch das Lebensalter beschränkt, doch individuell sehr wechselnd. Die maximalsten Leistungen reichen etwa bis zum 35. Lebensjahre, die beruflichen, weil nie die vollste Leistungsfähigkeit verlangt wird, erheblich länger.

Für die leichteren Berufe sind auch die Leistungen der Frau dem Manne gleich. Unterschiede bestehen zwischen Mann und Frau hinsichtlich der maximalsten Leistungen, die allezeit erheblich hinter denen des Mannes zurückbleiben.

Die äußeren Bedingungen, welche die Arbeit fördern, oder sie hemmen, sind bis jetzt in den praktischen Erhebungen noch kaum berücksichtigt worden, obschon das von außerordentlicher Bedeutung gewesen wäre. Es kommen dabei sowohl rein klimatische Faktoren als vor allem, bzw. bei Arbeitern in geschlossenen Räumen, die klimatischen Verhältnisse der Arbeitsstätte selbst in Frage.

In folgendem soll an einigen Beispielen die Wichtigkeit solcher Rückwirkungen der Umgebung auf die Arbeitsmöglichkeit angeführt werden.

Von den klimatischen Verhältnissen, welche die Arbeitsgröße und Dauer erschweren oder ganz unmöglich machen, steht die Höhe der Temperatur und die relative Feuchtigkeit in erster Linie. Zur „Temperatur“ hätte man auch die Besonnung zu rechnen. Besteht ein Zwang zur Ausführung einer Arbeit, so kommt es unter den ungünstigen Bedingungen zu einer Erhöhung der Körpertemperatur, wie bzw. bei der Arbeit der Tunnelbohrung, und die Dauer solcher Überwärmungen muß dann durch Kürzung der Arbeitszeit verringert werden.

Eine unzweideutige Handhabe zur Beurteilung der unsanitären oder hochgradig belästigenden Arbeitsbedingungen gibt uns die Feststellung der Größe der Wasserverdampfung. Nachstehende Tabelle zeigt die Unterschiede der Arbeitsmöglichkeit bei verschiedener Temperatur und Feuchtigkeit, sowie bei verschiedener Arbeitsgröße des Kurbeldrehens¹.

¹ WOLPERT: Arch. Hyg. **26**, 33ff.

Wasserdampfangabe eines Mannes pro Stunde.

Bei trockener Luft 20% Feuchtigkeit.

Temperatur	Ruhe	Arbeit 5000 kgm pro Stunde	Arbeit 15000 kgm pro Stunde
°C	g	g	g
15	50	55	55
20	50	60	70
25	65	105	150
30	100	145	220
35	160	170	--

Bei feuchter Luft 80% Feuchtigkeit.

15	20	25	25
20	25	50	—
25	35	85	—
30	65	110	—
35	—	—	—

Bei trockener Luft konnte der Mann bis 30° Temperatur die vielstündige Arbeit leisten, bei 35° war dies untunlich, weil dabei die Körpertemperatur ins Ansteigen kam. Bei feuchter Luft leistet er die kleine Arbeit bis 30°, die schwere Arbeit wird aber schon bei 20° verweigert. Die vorliegenden Angaben gelten für den mageren Menschen. Bei fetten Leuten nimmt schon gegen 30° hin die Schweißbildung

auch in der Ruhe so zu, daß an Arbeitsleistung nicht zu denken ist.

Die im täglichen Leben besonders häufig in Frage kommenden Arbeitsbedingungen bei hoher Luftwärme und mittlerer Feuchtigkeit werden durch nachstehende Vergleiche an einer Person mittleren Gewichtes sehr treffend erläutert:

bei 33° Luftwärme erhält man pro 1 Stunde in Gramm an Wasserdampf¹

„ Ruhe nackt und Wind von 8 m pro 1 Stunde	73 g
„ „ Kleidung und Wind von 8 m pro 1 Stunde	91 „
„ „ nackt und windstill	112 „
„ „ Kleidung und windstill	127 „
„ Arbeit (20000 kgm pro 1 Stunde) nackt und Wind von 8 m pro 1 Stunde . .	175 g
„ „ „ „ „ „ „ „ windstill	204 „
„ „ „ leichte „ Kleidung, windstill	215 „

Der Wind kühlt bei 33° noch ab, und verringert die Wasserverdunstung bei Nacktheit, die Kleidung mehrt überall die Verdunstung, d. h. sie überwärmt. Der Wind erleichtert die Verdunstung auch beim bekleideten Menschen, weil er im Innern der Kleidung die Wasserdampfspannung mindert und die Feuchtigkeit nach außen führt.

Wenn auch die Arbeitsleistung beim Gesunden in normaler Weise den Drang zur Nahrungsversorgung steigert, so bewirkt die Überarbeitung das Gegenteil bis zum völligen Versagen des Verlangens nach Nahrung, Erscheinungen, die auch noch von einem Steigen der Körpertemperatur (Ermüdungsfieber) begleitet sein können, aber nach ausreichender Ruhe wieder zum Normalen zurückkehren.

Der Nutzeffekt der menschlichen Arbeit im Sinne einer Verwertung zur äußeren Arbeit ist außerordentlich verschieden, je nach der Art der Arbeitsleistung und den Arbeitsgeräten. Es hängt davon ab, ob größere oder kleinere Muskelmassen zur Verwendung kommen, es hängt weiter ab von der Körperstellung, welche zur Leistung der Arbeit eingenommen werden muß, ferner von der mehr oder minder großen Annäherung, den die Arbeitsweise zu den natürlichen Arbeitsformen des Körpers, z. B. dem Gehen usw. zeigt. Die Angaben über die Ausnützung der menschlichen Kraft bis zu 35% Nutzeffekt und mehr bei der Steigarbeit, bedürfen noch der Nachprüfung.

Bei den verschiedenen Formen gewerblicher Arbeit gibt es meist nur ganz bestimmte Arten des Arbeitens, welche den günstigsten Nutzeffekt zeigen, also als rationelle Arbeit angesehen werden können. Ähnlich beim Sport.

¹ Betreffs der speziellen Arbeitsphysiologie der einzelnen Arbeitsformen und des Sports sei auf die zusammenfassenden Darstellungen verwiesen.

Stoffwechsel bei verschiedenen Temperaturen. Beziehungen zur Größe und Oberfläche.

Von

M. RUBNER

Berlin.

Zusammenfassende Darstellungen.

RUBNER: Biolog. Gesetze. Marburg 1887. — Gesetze des Energieverbrauchs 1902. — BENEDICT, A.: Biometric study of basal metabolism in man 1919. — DU BOIS: Basal metabolism in health and disease. 1927.

Der Stoffwechsel der Warmblüter.

Die Abhängigkeit des Stoffwechsels von der „Temperatur“ ist ein Gebiet, das im Wechsel der Zeiten sehr verschiedenen Auffassungen unterworfen war. Ehe man auf das Experimentelle überhaupt eingehen kann, sind einige physikalische Vorbemerkungen unerlässlich.

Von einem Objekt, dessen Beziehungen zur Wärme der Umwelt studiert werden sollen, muß man zunächst wissen, in welcher Weise die Wärme abgegeben oder aufgenommen wird. Bei einem unbelebten Körper organischer und anorganischer Natur, kommt der Verlust an Wärmestrahlung und Wärmeleitung oder die Aufnahme beider Wärmeformen in Frage. Bei den Tieren oder den Menschen liegen die Verhältnisse komplizierter, da hier auch die Wasserdampfabgabe hinzukommt, wenigstens für die Abgabe von Wärme.

Die einfache übliche thermometrische Feststellung der Luftwärme ist keineswegs immer genügend, weil diese nur dann richtig ist, falls die gesamte Umgebung auf die Luftwärme eingestellt ist, was zwar im Sommer zutrifft, zu anderen Zeiten aber nicht. Für die Wärmestrahlung sind die Temperaturen der festen Umgrenzungsflächen maßgebend, die in ihrer Temperatur von der Luft oft abweichen. Für die Einstrahlung von Wärme sind auch nur diese Umgrenzungsflächen maßgebend und speziell bei Sonnenstrahlung ist ein Zusammenhang zwischen „Schattentemperatur“ und Strahlungsgröße überhaupt nicht gegeben.

Die meist bei Versuchen protokollierten Temperaturen unzähliger Versuche sind daher meist durchaus nicht einwandfrei. Zuverlässige Wärmemessungen geben die Versuche des Verfassers, die in einem allseitig gleich temperierten Raum (Calorimeter) ausgeführt sind, oder in Räumen mit selbstregulierender Heizung.

Die Bedeutung der Ausgeglichenheit der Luft mit den Umgrenzungsflächen wird nur verständlich, wenn man die ganze Wärmeökonomie z. B. des Menschen

für einen bestimmten Fall betrachtet. Für mittlere Stubentemperatur und mittlere Feuchtigkeit und Ruhe hat Verfasser folgendes gefunden:

	Es treffen kcal.	in % der Gesamtwärme
auf Atmung, Verdunstung.	35	1,29
„ Arbeit	51	1,88
„ Erwärmung der Atemluft	42	1,55
„ Wasserverdunstung der Haut . .	558	20,66
„ Erwärmung der umgebenden Luft	833	30,85
„ Strahlung	1181	43,74
	<u>= 2700 kcal</u>	<u>100%</u>

Die Strahlung ist also bei mittlerer Temperatur die Quelle der größten Verluste. Sie wird aber gleich Null, wenn die Umgebung so warm wie der Körper ist, wobei auch Verlust durch Lufterwärmung (Leitung) gleichfalls wegfällt.

Der Verlust an Wasserdampf wird dann zur einzigen Quelle des Wärmeverlustes, 1 kg Wasser bindet bei der Verdampfung in runder Summe 600 kcal.

Die Verdunstung feuchter Flächen hängt wesentlich von der Temperatur, der relativen Feuchtigkeit und der Luftbewegung ab, bei Tier und Mensch sind aber die Verhältnisse deswegen verwickelter, weil es sich nicht um dauernd benetzte Flächen handelt.

Eine weitere Schwierigkeit liegt beim Menschen vor, dessen Haut meist nicht direkt mit der Luft in Berührung kommt, sondern durch eine Isolierschicht, durch die Bekleidung, getrennt ist. Die Eigenschaften dieser Zwischenschicht sind außerordentlich wechselnd, sowohl was den Wärmedurchgang (Leitung und Strahlung) anlangt, wie auch mit Rücksicht auf den Durchtritt von Wasserdampf.

Die Wirkung der „umgebenden“ Temperatur ist nicht bei allen Tieren die gleiche. Man unterscheidet vielmehr zwei große Gruppen Kalt- und Warmblüter (poikilotherme und homöotherme), eine Scheidung, die man merkwürdigerweise erst ziemlich spät durchgeführt hat. Die Kaltblüter wechseln in ihrer Leibestemperatur mit dem Wärmegrad, des umgebenden Mediums vorausgesetzt, daß es sich um Wassertiere handelt. Niedrigere Temperaturen führen sogar zu einem Scheintod, nach oben hin sind auch bestimmte Grenzen gesetzt, die sich in seltenen Fällen etwas über 40° erheben. Der Spielraum aktiven Lebens hat bei verschiedenen Species eine verschiedene Breite. Mit der Temperatur verändert sich die Größe des Energieverbrauchs; hierüber hat man schon vor langer Zeit einige orientierende Versuche angestellt¹. Von diesen generellen Anschauungen über die Abhängigkeit der Leibestemperatur zeigen neue Beobachtungen doch manches Abweichende.

Die Größe der Veränderung des Energieverbrauchs für 1° Zunahme der Körpertemperatur beträgt bei Goldfischen 9,6%, bei Stichlingen rund 8%². Bei großen Fischen, welche in tropischen Gewässern leben, zeigen sich sehr beachtenswerte Abweichungen von der Temperatur der Umgebung. Es ist nicht ausgeschlossen, daß dabei durch Kiemenspülung regulatorisch ein Einfluß auf die Erniedrigung der Körpertemperatur ausgeübt wird³. Bei den Amphibien und Reptilien treten uns mit der Lungenatmung wesentlich andere Verhältnisse entgegen. Die Eigentemperatur und die Temperatur der Umgebung stehen keineswegs in enger Beziehung zur Leibestemperatur. Die letztere ist vielfach von ersterer verschieden⁴.

¹ SCHULTZ, HUGO: Pflügers Arch. **14**, 76. — MOLESCHOTT: Untersuchungen zur Naturlehre S. 315.

² RUBNER: Aus dem Leben des Kaltblüters **1924**; Biochem. Z. **148**, 31, 233.

³ RUBNER: Zitiert auf S. 247. ⁴ RUBNER: Zitiert auf S. 269.

Manche setzen sich zeitweilig starker Besonnung aus, wobei, wie für Krokodile feststeht, sehr erhebliche Steigerungen der Eigentemperatur vorkommen, andere Species sind gewissermaßen Schattentiere, die jeder raschen und starken Erwärmung aus dem Weg gehen und durch Haut- und Lungenatmung unter Wasserverdunstung ihre Leibestemperatur niedrig halten.

Manche Reptilien büßen in der Kälte ihre Gefährlichkeit ganz ein, während Fische in den Polarmeeren mit Temperaturen von 0 bis 2,5° im Jahre beweglich bleiben, wachsen und gedeihen. Die Änderung der Körpertemperatur erhöht bei Fröschen bei steigender Wärme eine Mehrung des Umsatzes um 8%. Ähnlich also wie bei Fischen. Bei Amphibien und Reptilien finden wir bei Aufenthalt in Luft eine Einrichtung, welche die Temperatur durch Wasserverdunstung zu ändern imstande ist. Wir werden eine ähnliche Einrichtung bei den Warmblütern treffen, wo sie als physikalische Wärmeregulation bezeichnet wird.

Die Anfänge mit Versuchen über die Wirkung von Kälte und Wärme auf den Warmblüterstoffwechsel gehen zunächst zurück bis auf CRAWFORD 1788, der bei Meerschweinchen bei erniedrigter Temperatur einen größeren Sauerstoffverbrauch fand und auf LAVOISIER und SEQUIN 1798, die beim Menschen in einem kurzen Experiment auch in der Kälte eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs gesehen hatten. Von DELAROCHE wurde die gleiche Tatsache 1831 für Kaninchen, Meerschweinchen, Katzen und Tauben erwiesen, allerdings auch nur in ganz kurzdauernden Versuchen. Dieselben Ergebnisse hatte 1867 SANDERS EZN beim Kaninchen. Aber auch einzelne gegenteilige Angaben finden sich in der Literatur, z. B. bei Senator für die Verhältnisse beim Hund. Eingehender sind dann die Regulationsverhältnisse im Laufe der 70er Jahre mit besseren Methoden neu aufgenommen worden, so von COLASANTI und dann von FINKLER 1876 bzw. 1877 am Meerschweinchen und von Herzog CARL THEODOR¹ an der Katze. Im letzten Fall handelt es sich um Tiere, die längere Zeit bei der betreffenden Temperatur sich aufhielten und 5–6 Stunden auf ihre Respiration untersucht wurden. Es kann aus diesen Versuchen als gesichert gelten, daß mit sinkender Luftwärme eine Zunahme der *Wärmebildung* eintritt, aber das gilt nur für ein Temperaturintervall, das allerdings hinab bis zur äußerst möglichen, d. h. mit der Erhaltung der normalen Körpertemperatur zuträglichen Kältegraden reicht.

Durch die Versuche des Verfassers wurde aber gezeigt, daß es neben dieser Regulation noch eine zweite gibt, die bisher übersehen worden war², eine Regulation, die trotz Schwankungen der Temperatur den Stoffwechsel ganz unberührt läßt, aber den Wärmeabfluß ändert. Die durch Chemismus ändernde Regulation hat den Namen chemische Regulation, die andere nennt man physikalische Regulation. Die variierbaren Mittel der physikalischen Regulation sind Blutkreislauf und Wasserverdunstung, die letztere kann sich so stark erhöhen, daß andere Wärmeverluste bei sehr hoher Temperatur gar nicht in Frage kommen. Geht man von hohen Temperaturen fallend zu niedrigen Temperaturen über, so findet an einer bestimmten Grenze der Wechsel der Regulation statt. Außerordentlich geeignet erweisen sich zu Experimenten bestimmte Hunderassen. Es ist ja auch wohl bekannt, welche enorme niedrige Temperaturen gerade die Hunde der Eskimos ertragen. Von besonderer Wichtigkeit ist die Frage, wie die Tiere die Steigerung des Stoffwechsels betätigen. Die Beobachtung geeigneter Tiere ließ bis gut 0° nicht die geringste Bewegung oder Unruhe erkennen, erst bei 7° waren die hungernden Tiere nicht mehr in völliger Ruhe. Auch Meer-

¹ THEODOR, CARL: Z. Biol. 1878, 51.

² RUBNER: Sitzgsber. bayer. Akad. Wiss., Math.-physik. Kl. 1885, 457.

schweinchen verhalten sich ähnlich. Eine Änderung der Körpertemperatur findet nicht statt.

Es hat sich nachweisen lassen, daß der Übergangspunkt zwischen chemischer und physikalischer Regulation unter den gleichen Bedingungen konstant, unter Umständen aber weitgehendst variiert werden kann. Dahin gehört der wechselnde Fettreichtum, je reicher die Fettmenge, desto tiefer kann die Temperatur sinken, ehe die chemische Regulation in Aktion tritt. Das Scheren der Tiere schiebt den Wendepunkt zwischen chemischer und physikalischer Regulation nach höheren Temperaturgraden, so daß die erstere schon bei 30° Lufttemperatur einsetzen kann. Durch die Nahrungszufuhr kann sofort eine Verschiebung des Grenzpunktes eintreten, vor allem durch Eiweiß, weniger durch Fett und Kohlehydrat (siehe auch spezifisch-dynamische Wirkung). Die bei der Zufuhr von Nahrungsstoffen im Gebiet der physikalischen Regulation unverschleiert sichtbare Warmesteigerung schaltet in äquivalentem Maße die chemische Wärmeregulation aus. Es ist möglich, durch Eiweiß die Ausschaltung der chemischen Regulation bis weit unter 0° herabzudrücken. Kombiniert sich ein gutes Fell mit Fettpolster und überwiegend Eiweißkost, so ist die abnorme Widerstandskraft gegen polare Kältegrade auch in der Nachtruhe bei manchen Tieren wie den Hunden verständlich¹.

Einige Beispiele wechselnder Bedingungen auf den regulatorischen Wendepunkt mögen angeführt sein: a) für den Ernährungszustand²:

Tiergewicht	Hund schlecht genährt	Hund gut genährt
	Cal pro kg und 24 Stunden	Cal pro kg und 24 Stunden
5,1	121,3	—
7,3	—	120,5
14,4	100,9	—
15,5	—	83,1
22,0	—	67,0
23,3	70,7	—
30,6	62,0	—
31,0	—	64,5

Der schlecht genährte Hund ist bei 30,6 noch in chemischer Regulation, der gut genährte kommt zwischen 15–22 ins Gebiet der physikalischen Regulation.

b) Für das Scheren des Pelzes³:

Temperatur °C	Normales Fell	Geschoren
	Cal pro kg und 24 Stunden	Cal pro kg und 24 Stunden
20	55,9	82,3
25	54,2	61,2
30	56,2	52,6

bei normalem Fell war der Hund schon bei 22° im Gebiet der physikalischen Regulation, nach dem Scheren erst bei 30°.

¹ Das Versuchsmaterial findet sich für Meerschweinchen in REBNER: Biol. Gesetz. Math. 1887 und Gesetz des Energieverbrauchs 1902. Die Experimente sind stets 24stündig ausgeführt.

² Gesetze des Energieverbrauchs 138.

³ Gesetze des Energieverbrauchs 141.

c) Bei Nahrungszufuhr¹:

An Tagen mit Eiweißfütterung produzierte der Hund:

Bei Hunger.			
Temperatur °C	Cal pro 1 kg und Tag	Temperatur °C	Cal pro 1 kg und Tag
19,5	42,64	13,4	39,65
23,7	41,83	19,5	35,10
18,2	41,13	27,4	30,82
24,8	41,10		

Die Wirkung der Variation der Nahrung zeigt folgende Reihe:

Temperatur °C	kcal pro 1 kg und 24 Stunden		Temperatur °C	kcal pro 1 kg und 24 Stunden	
	Hunger	bei 275 g Fleisch		Hunger	bei 550 g Fleisch
5,3	121,3	121,9	4,2	128,0	133,5
15,0	98,7	96,1	14,5	100,9	110,9
21,0	70,7	83,7	21,9	70,7	101,0
30,6	61,9	81,7	30,8	62,6	117,2

In beiden Fällen reicht die chemische Regulation bis 30° im Hungerzustand, die chemische Regulation ist ausgeschaltet bei wenig Fleisch zwischen 15–21°, bei viel Fleisch zwischen 4,2–14,2° beginnend.

Über die Art, wie die physikalische Wärmeregulation einsetzt und das Wärmegleichgewicht herstellt, gibt folgender Versuch Auskunft:

Hunger².

Temperatur °C	Cal pro 1 kg und 24 Std.	Cal in Leitung und Strahlung	Cal in Wasserdampf
2	86,4	78,5	7,9
15	63,0	55,2	7,9
20	55,9	45,3	10,6
25	54,2	41,0	13,2
30	56,2	33,2	23,0

Der Beginn der physikalischen Regulation ist bei 20°. Die Wasserverdampfung steigt von dieser Grenze an. Neben der Wasserverdampfung kann auch zuerst beim Eintritt der physikalischen Regulation die Blutverschiebung eine Rolle spielen, indem sie die Oberflächentemperatur steigert.

Über die bestehende Art der Regulation eines Tieres läßt sich nur ein Urteil fällen, wenn eine Reihe von Versuchen mit großem Temperaturintervall vorliegen. Über den Ruhezustand entscheidet die Vergleichung zwischen Wachsein und Schlafen, geeignete Tiere zeigen dabei keinen Unterschied von mehr als 1°.

Über die Wärmeregulation des Menschen sind zuerst von C. Voit länger dauernde Experimente gemacht worden; er hat darauf verwiesen, daß auch beim Menschen in der Kälte der Stoffwechsel steigt. Gegen diese Versuche hat sich ein Jahrzehnt hindurch kämpfende Gegnerschaft erhoben, welche dem Menschen jede Fähigkeit der chemischen Regulation abspricht. Dies ist durch ZUNTZ und vor allem durch LÖWY³ geschehen, wie auch durch JOHANSSON⁴, zeitweise auch durch BENEDICT⁵. Man kann den Einspruch wesentlich darauf zurück-

¹ RUBNER: Sitzgsber. bayer. Akad. Wiss., Math.-physik. Kl. 1885, 460.² Gesetze des Energieverbrauchs 109 und 193.³ LÖWY: Pflügers Arch. 46, 189 (1890).⁴ JOHANSSON: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 7, 123 (1896); 16, 88 (1904).⁵ BENEDICT: J. of biol. Chem. 20, 293 (1915).

führen, daß die genannten Autoren jede Vermehrung der Kohlensäureausscheidung oder Sauerstoffaufnahme bei Einwirkung von Kälte als rein motorisches Muskelzittern ansehen. Die Methodik der Regulationsgegner ist aber nicht immer einwandfrei gewesen. Die Schwierigkeit des Versuches liegt beim Menschen. Seine Verwöhnung durch die Bekleidung macht, daß die Haut schon bei mäßiger Abkühlung auf $30-31^{\circ}$ bei den meisten sehr unangenehme Kältegefühle auslöst, bei wirklich starker Abkühlung des Körpers kommt es zu Schüttelfrösten. Daß solche unter Umständen eine Steigerung der CO_2 -Ausscheidung und O-Aufnahme herbeiführen können, ist nicht zu bestreiten. Aber intensive Kältegefühle und leichtes Zittern können schon im Gebiet der physikalischen Wärmeregulation und ohne jede Erhöhung der CO_2 -Ausscheidung vorkommen. Bei der Wichtigkeit dieser Frage mag auf folgende Tabelle verwiesen sein¹:

Versuche am Nackten.

Temperatur °C	Gr. CO_2 pro Stunde	Empfindungen
23,5	23,7	Kältegefühl, gegen Schluß Zittern.
24,0	24,0	Zuweilen kalt.
25,3	24,0	Selten Kältegefühl.
25,9	24,8	Zuweilen kalt, gegen Schluß Zittern.
26,2	24,9	Weder kalt noch warm.
26,4	24,4	Zuweilen kalt, gegen Schluß Zittern.
27,0	26,2	Weder kalt noch warm.
27,3	25,3	Kältegefühl, gegen Schluß Zittern.
33,2	30,3	} Stets Schweiß, oft stark.
33,3	26,7	
34,2	25,9	} Schweiß häufig, sehr stark.
35,2	25,7	

Die Versuchsperson wußte nicht, wie die Temperaturen im Experiment waren, sie schrieb uns aber die Empfindungen auf. Was als Zittern benannt ist, bedeutet natürlich keinen Schüttelfrost. Die Versuche bei $33-35^{\circ}$ scheiden aus. Die CO_2 -Mehrerung rührt ziemlich sicher von der Schweißsekretion her, welche sehr wohl selbst ein Mehr von 2 g CO_2 pro Stunde zur Folge haben kann. Man sieht, die aufgezeichneten Frostempfindungen haben nichts mit der CO_2 -Ausscheidung zu tun. Mittel aller Tage bei $23,5-27^{\circ}$ 24,7, Mittel der Tage mit Zittern 24,5 g CO_2 . Eine ausgeprägte Zunahme der CO_2 -Ausscheidung bei niedriger Temperatur findet sich in nachfolgender Tabelle:

g Kohlensäure pro Stunde beim Mann von 58 kg leicht bekleidet, mittlerer Luftfeuchtigkeit.

Temperatur °C	Windstille	Wind 1 m p 1''	Wind 8 m p 1''
2	29,8	—	—
10—15	25,1	28,3	30,0
15—20	24,1	—	30,1
20—25	25,0	—	28,0
25—30	25,3	22,2	24,4
30—35	23,7	—	21,6

Die Versuche sind teils bei Windstille, teils bei (künstlich erzeugter) Windbewegung ausgeführt. Der Zuwachs an CO_2 nach der niederen Temperatur zu

¹ Gesetze des Energieverbrauchs 222.

ist deutlich ausgeprägt. Steigerungen bringt der Wind, dort, wo der letztere aber nicht mehr abkühlend wirkt, fehlt auch die Zunahme der Kohlensäure.

Für die Wirkung der Kleidung mag folgendes Beispiel dienen:

Temperatur °C		CO ₂ pro Stunde in g	H ₂ O pro Stunde in g
12	Pelzkleidung	23,6	63
25	Sommerkleidung	26,6	53
33	Nackt	27,1	108

Für die gewählten Versuchspersonen müßte man mit der Temperatur noch viel tiefer heruntergehen können, um größere Ausschläge zu erhalten.

Die meisten Menschen unter unseren Städtern weigern sich, stundenlang einer intensiven Kälte sich auszusetzen und die Furcht, tödlich durch solche Experimente zu erkranken, ist wohl allgemein.

Vor kurzem hat BENEDICT sich davon überzeugt, daß bei länger dauernden Versuchen eine durch die Kälte bedingte Mehrzusatzung von Nahrung und erhöhte Wärmebildung nachzuweisen ist¹.

Die Frage der chemischen Wärmeregulation und die Wärmeregulation überhaupt ist übrigens von einer ganz anderen wissenschaftlichen Seite her seit längerer Zeit in Angriff genommen und gelöst worden. Wir verdanken dies den Arbeiten der Laboratorien von HANS H. MEYER, den Schülern KREHLS, ferner H. FREUND, GRAFE, HILL. FRANK und GESSLER haben am Menschen nachgewiesen, daß dieser bei Abkühlung eine Steigerung der O-Aufnahme zeigt, die nicht auf Muskeltätigkeit zurückzuführen ist². Der wirksame Reiz der Auslösung der Regulation ist die Erregung der Temperatur der Haut. Nur erst in zweiter Linie kommt Änderung der Bluttemperatur in Frage. Ohne die Einrichtung einer chemischen Wärmeregulation ist auch das Bestehen des Fiebers nicht erklärbar. Der wärmeregulatorische Apparat hat eine Aufklärung erfahren. Der Versuch der Reizung des Wärmecentrums nach H. MEYER durch Kälte oder Wärme bedingt bei Kühlung Steigerung der Wärmeproduktion und bei Erwärmung Verminderung der Wärmeproduktion, d. h. Wirkung im Sinne der chemischen Wärmeregulation.

Durchschneidet man *vor* dem Thalamus Großhirn und Corpus striatum, so tritt keine Störung der Körpertemperatur auf, die Regulationen verlaufen ungestört. *Hinter* dem Thalamus durchschnitten, treten Störungen auf, wie ISENSCHMID und KREHL nachgewiesen haben, Steigerung und Sinken der umgebenden Temperatur ändern dann auch die Körpertemperatur.

Die Trennung der chemischen und physikalischen Wärmeregulation läßt sich mittels Durchschneidungen im Rückenmark ausführen. Durchschneidung der beiden obersten Brustsegmente schaltet nur die physikalische Regulation aus, ein Schnitt durch das 6. bis 7. Halssegment schaltet auch die chemische Regulation aus mit Verlust der Fieberfähigkeit. Die wärmeregulierende Funktion wird durch den Sympathicus vermittelt.

Daß es grober motorischer Tätigkeit des Muskels nicht bedarf, um wärmeregulatorisch zu wirken, haben FRANK, GEBHARD und VOIT durch Kurareversuche gezeigt, hält man dabei die Temperatur auf richtiger Höhe, so sinkt trotz Fehlens jeder Muskelaktion der Stoffwechsel überhaupt nicht. Auch an curareisierten Tieren wirkt aber, wie SINELNIKOW und FREUND und SCHLAGENTWEIT

¹ BENEDICT: Lectures on nutrition, Mayo Foundation, S. 39. Philadelphia 1925.

² Pflügers Arch. 207, 389 (1925).

gezeigt haben, der Wärmestich. Unbeteiligt ist an der chemischen Wärmeregulation die Schilddrüse. Neuerdings hat man nachgewiesen, daß auch der Basalstoffwechsel wärmeregulatorisch im Zusammenhang mit den Jahreszeiten beeinflußt wird, und daß die chemisch-regulatorischen Einrichtungen bei Tag leichter erregbar sind wie nachts. Die chemische Wärmeregulation steht in nahem Zusammenhang mit dem Fieber.

Wenn oben angegeben worden ist, daß die chemische Wärmeregulation nicht mit den motorischen Vorgängen zusammenhängt, wie das auch für die Tiere so leicht nachweisbar ist, so muß man sich nach anderen Zellgebieten umsehen, welche eine solche „Arbeit“ verrichten könnten. Es liegt kein Grund vor, nicht an die Gemeinsamkeit aller Organe zu denken. Doch mag darauf hingewiesen sein, daß immerhin in dem sog. Ruhestoffwechsel des Muskels eine Möglichkeit gegeben ist zu einer ausgiebigen Steigerung der Wärmeproduktion. Der Ruhestoffwechsel hat nichts mit dem Arbeitsstoffwechsel zu tun, er verläuft ohne jede motorische Äußerung. In dieser Richtung liegen auch die Ergebnisse der Versuche von H. FREUND und S. JANSSEN¹, welche fanden, daß der Ruhestoffwechsel des Skelettmuskels vom Wärmezentrum aus verändert werden kann, auch nach Durchschneidung der motorischen Fasern. Unversehrt müssen dabei die längs der Arterienwand verlaufenden Fasern bleiben. Außer dem Verhalten des Menschen und der Tiere im Zustand der chemischen Wärmeregulation kommen weiter die Verhältnisse bei physikalischer Regulation in Betracht, die Veränderungen der Wärmeabgabe durch Steigerung der Blutzirkulation durch die Haut und die Wasserverdunstung. Mit Bezug auf letztere haben wir zwei prinzipiell verschiedene Regulationen der Wärme, die Schweißsekretion einerseits und die Polypnoe bei Tieren ohne Schweißsekretion aus der Haut.

Wenn der Verlust von Wasserdampf aus der Haut als Hauptentwärmungsmittel im Gebiete der physikalischen Regulation angesehen wird, so bleibt der Zweck einer Wasserdampfabgabe aber auch im Gebiet der chemischen Regulation unverständlich. In der Tat werden auch heutzutage diese prinzipiell verschiedenen Zustände von den meisten Autoren nicht richtig aufgefaßt. Vor allem muß man darüber im klaren sein, daß die Wasserdampfabgabe innerhalb des Gebietes der chemischen Regulation bei den Tieren wesentlich von der Größe des Stoffwechsels und der damit verbundenen Atmung abhängig ist, und daß eine thermisch bedingte Polypnoe erst im Gebiet der physikalischen Regulation beginnt, und so enorm gesteigert werden kann, daß infolge dieser Atemarbeit der Energieumsatz deutlich steigt. Für die ganze Frage der Wasserdampfausscheidung kommt, von den kausalen Gründen abgesehen, der Feuchtigkeitsgrad der Luft als ausschlaggebend in Betracht. Daher muß auch bei Experimenten über die Wärmeregulation im allgemeinen der Feuchtigkeitszustand der Luft bekannt sein, wie dies bei den Versuchen des Verfassers geschehen ist.

Die Wasserdampfabgabe in dem außerhalb wirklicher Schweißsekretion liegenden Gebiet ist außerordentlich gering und hängt nur von der relativen Feuchtigkeit ab insofern, als die Epidermis kleine Quantitäten hygroskopischen Wassers abgibt, das sich langsam wieder aus dem Körperinnern ergänzt. Im übrigen stammt das Wasser beim Menschen aus der Atmung. Die Menge des ausgeschiedenen Wassers hängt ab von der Atemgröße und der Menge Feuchtigkeit, welche die geatmete Luft bei 37–37.5°, d. h. bei der Ausatemtemperatur aufnehmen kann.

¹ FREUND, H. u. S. JANSSEN: Pflügers Arch. 200, 96.

Mit dem Beginn der echten Schweißsekretion nimmt die Wasserverdunstung stark zu, eine Unterdrückung der Sekretion durch feuchte Luft ist nicht möglich, im Gegenteil, die Sekretion wird zunehmend profuser.

Trockene Luft erleichtert das Ertragen hoher Temperatur, besonders der Wind. Letzterer mehr aber die Verdunstungsgröße bis 33 oder 34° Wärme durchaus nicht, ja, verringert sie sogar insoweit, als er „abkühlend“ wirkt. Über 33–34° steigert Wind, durch Erwärmung des Körpers, die Verdunstung enorm.

Außerordentlich hemmend für die Verdunstung ist die Kleidung, auf deren weitere Eigenschaften hier nicht eingegangen werden kann. Wesentliche Unterschiede ergeben sich bei Menschen mit verschiedenem Fettgehalt.

Einige Beispiele mögen das Gesagte erläutern. Bei einem leicht bekleideten mageren Manne fand sich:

Temperatur °C	Wasserdampfabgabe pro Stunde in g	
	bei 20—30% Feuchtigkeit d. Luft	bei 60—70% Feuchtigkeit d. Luft
15	50	20
20	60	25
25	65	35
30	100	65
35	160	—

Bei einer Person mit starkem Fettpolster nimmt in feuchter, hochwarmer Luft die Ausscheidung von Wasser von der Haut enorm zu¹.

	Temperatur 20—22°C	Temperatur 22—30°C	Temperatur 36—37°C
	g Wasserdampf pro Stunde		
Trockene Luft . .	56	134	204 + 14 g flüssigen Schweiß
Feuchte Luft . . .	17	170 + 31 flüssigen Schweiß	186 + 255 g flüssigen Schweiß

Bei niedriger Temperatur wird in feuchter Luft die Wasserverdunstung herabgesetzt. Bei hoher Temperatur 22–30° gegenüber der Trockenheit erheblich gesteigert. Bei 36–37° nimmt die Verdunstung kaum noch zu, dagegen ergießt sich ein Strom zwecklos ablaufenden Schweißes, und die Körpertemperatur ist dabei im Steigen.

Wichtig sind endlich noch die Verhältnisse bei einem arbeitenden Menschen.

Temperatur °C	g Wasser pro Stunde verdunstet		
	Ruhe	bei 5000 kg/m Arbeit	bei 15000 kg/m Arbeit
15	50	55	55
20	60	60	70
25	65	105	150
30	100	145	220
35	160	176	—

Bei niedriger Temperatur ist die Wasserdampfabgabe bei der Arbeit durch Mehrung der Atmung um wenig erhöht; die mehr erzeugte Wärme geht mit Hilfe der besser durchbluteten Haut durch Leitung und Strahlung nach außen.

¹ Gesetze des Energieverbrauchs S. 231.

bei 20° macht sich bei schwerer Arbeit das erste deutliche Ansteigen der Wasserdunstung geltend. Von 25° ab ist die Wasserdampfabgabe schon mächtig gesteigert, so daß dann bei 35° die schwere Arbeit wegen beginnender Ermüdung unter Steigen der Eigentemperatur überhaupt nicht mehr ausgeführt werden kann.

Aus der älteren Literatur liegt noch eine gute Beobachtung von WALDEMAR KERNIG über die Wirkung kalter und warmer Bäder vor. Letztere nehmen vom Körper die Wärme auf. Die bei steigender Badetemperatur notwendig werdende physikalische Regulation, d. h. das Schwitzen stellt sich auch dabei ein, der Schweiß läßt sich durch Eindampfen des Badewassers, das für diesen Fall destilliertes Wasser sein muß, nachweisen. Aus den Versuchen KERNIGS läßt sich ableiten:

Temperatur des Wassers °C	Pro Stunde berechnet kcal	
	Durch Sinken der Körpertem- peratur verloren	Mehrerzeugung an Wärme
15	81	326
20	57	240
25	34	133
30	12	65
35	0	7

Die Wirkung kühler Bäder ist demnach sehr bedeutend; als indifferentes Bad kann ein solches von 35° angesehen werden, der Körper kann in einem solchen stundenlang verbleiben, ohne eine Abkühlung oder nennenswerte Abkühlung der Wärmeproduktion zu erfahren. Eine Dusche wirkt etwa doppelt so stark abkühlend wie ein Vollbad, steigert die Atmung und den Sauerstoffkonsum¹.

Körpermasse und Energieverbrauch.

Noch im Anfang der 80er Jahre des vergangenen Jahrhunderts war man über den Zusammenhang zwischen Stoffwechsel und Masse des Körpers zu einer einheitlichen Auffassung nicht gekommen. Man wußte durch Versuche an hungernden Tieren durch CHOSSAT, daß im allgemeinen die kleinen rascher sterben wie die größeren, auch aus den Versuchen über den Sauerstoffverbrauch der Tiere, die durch REGNAULT und REISER ausgeführt worden sind, ergeben sich Werte, die in gleicher Richtung fielen, wie jene von CHOSSAT. VIERODT hat 1877 bei seinen Studien der Ernährung im Kindesalter gleichfalls gefunden, daß pro 1 kg Gewicht die Ergebnisse nicht miteinander in Einklang zu bringen seien. VOIT hat besonders auf den hohen Eiweißverbrauch kleiner Tiere hingewiesen, von anderer Seite hat man den ungleichen Stoffwechsel bei kleinen und großen Individuen derselben Species als Ausdruck von Jugend und Alter angesehen. Dabei war den Autoren dieser Periode durchaus die schon 1852 von BERGMANN aus einem physikalischen Gedankenkreis auf das Biologische übertragene Idee der stärkeren Abkühlung kleinerer Tiere durchaus nicht unbekannt. Sie wird heutzutage von manchen, welche die biologischen Zusammenhänge nicht kennen, immer wieder hervorgehoben. Natürlich waren die Äußerungen von BERGMANN, die aus einer Zeit stammten, wo eine Stoffwechsellehre noch nicht bestand, energetische Gedanken noch viel weniger geläufig waren.

¹ Siehe RUBNER: Zitiert in Handb. d. Hyg. von RUBNER, GRUBER, FICKER I, S. 79

da die Gesetze über die Erhaltung der Kraft kaum ausgesprochen waren und die Fragen der Quelle der tierischen Wärme völlig im Unklaren staken, ohne Einfluß auf die Theorie¹. Aus VIERODTS Buch geht deutlich hervor, daß er bei dem Stoffwechsel der Kinder an mögliche Beziehungen zur Körperoberfläche dachte. Er sagt S. 108 ausdrücklich, „der Erwachsene würde demnach etwa dreimal soviel Wärme bilden als das fünfmonatige Kind, während seine Körperoberfläche etwa $5\frac{1}{2}$ mal größer ist als die des Kindes“. Die Zeit für eine Klärung der Angelegenheit war noch nicht gekommen, und jedenfalls hat BERGMANN kein Verdienst ihrer Lösung.

Die Lösung der Frage war erst möglich auf der Basis der energetischen Erkenntnis und mit Methoden, die sich erst im Laufe der Jahre entwickeln ließen. Ohne die Kenntnis des Gesamtkraftwechsels, der die Summierung aller in Umsatz gekommenen Calorien erlaubt, war eine Vergleichung zweier verschieden genährter Tiere überhaupt nicht möglich. Solche Vergleiche der Tiere müssen am sichersten ausgehen vom Hungerstoffwechsel, ferner von gleicher, umgebender Temperatur, gleicher Körperstellung und gleichem körperlichen Ernährungszustand. Verfasser hat zuerst bei Hunden verschiedener Größe diese Bedingung erfüllt und beim Vergleich mit ihren Oberflächen gefunden, daß der Energieverbrauch für gleiche Oberflächen bei den Hunden der Oberfläche proportional geht².

	Gewicht der Tiere in kg	Pro 1 qm Oberfläche Cal pro Tag bei 15° C
1	31,2	1036
1	24,0	1112
3	19,8	1207
4	18,2	1097
5	9,61	1183
6	6,50	1153
7	3,19	1212

Die Oberfläche der Tiere wurde durch das Ausmessen des Felles bestimmt, später durch eine Ausmessung am lebenden Tiere. Für jede Tierart läßt sich aus den Messungen eine Konstante finden, die dann in anderen Fällen zur einfachen Berechnung der Oberfläche dienen kann $K = \frac{O}{g}$, worin O = Oberfläche und g das Gewicht bedeutet. Zuerst sind auf Anregung von VIERODT durch MEEH solche Messungen am Menschen ausgeführt worden und K zu 12,3 gefunden worden. Einige solcher vom Verfasser bestimmten Konstanten sind

Hunde verschiedener Rasse	11,2—10,3	Schwein	8,8
Kaninchen	12,8	Meerschwein	8,5
Kalb	10,5	Huhn	10,4
Schaf	12,1	Ratte	9,1
Katze	9,9	Maus	11,4
		Frosch	4,6

Die Frage, ob man bei Berechnung der Oberfläche der einfachen Formel von MEEH oder einer andern folgen soll, hat eine ganz umfangreiche Literatur ins Leben gerufen, die zu verfolgen hier nicht in Frage kommt. Es sind speziell die Studien über den Energieverbrauch des Menschen von verschiedener

¹ Dasselbe gilt in noch höherem Grade von den Angaben von BENEDICT, der meint, daß ROBIQUET u. TILLAGE schon 1839 die wirklichen Zusammenhänge zwischen Oberfläche und Energieverbrauch erkannt haben sollen.

² RUBNER: Z. Biol. 19, 549.

Körpergröße gewesen, welche dazu angeregt haben. Näheres hierüber findet man bei Dr Bois Basal metabolism in health etc. Philadelphia 1927. Die allgemeine Gesetzmäßigkeit der Beziehung zwischen Oberfläche, Masse, Energieverbrauch wird dadurch nicht in Frage gestellt. Diese Beziehungen können auch unrichtig verstanden werden, wenn man nicht die Verhältnisse der Kaltblüter betrachtet. Als verbindendes Glied zu den Kaltblütern haben wir die heterotherme Gruppe der Warmblüter zu betrachten.

Nach den neuen Versuchen und Studien des Verfassers läßt sich in Kürze folgendes angeben: Bei den Fischen verhält es sich ähnlich wie bei Warmblütern so, daß die kleinen Organismen besonders derselben Species allemal auch einen lebhafteren Stoffwechsel besitzen wie die großen. Auch bei den Amphibien und Reptilien liegen die Verhältnisse nicht anders.

Doch ist auf diesem großen Gebiet der Kaltblüter irgendein naher Zusammenhang der Wärmeentwicklung der Species bei Vergleichung nach der Oberflächenentwicklung absolut nicht nachzuweisen, wohl aber innerhalb derselben Species.

Von thermisch-regulatorischen Einrichtungen findet sich noch nichts. Vielleicht, daß in Ausnahmefällen bei Fischen, die in hochwarmem Wasser leben, eine Art Abkühlungseinrichtung in der raschen oder langsamen Durchspülung der Kiemen mit Wasser gefunden werden könnte. Bei Amphibien und Reptilien haben wir, soweit untersucht, zweifellos bei dem Aufenthalt außerhalb des Wassers entschiedene Vorrichtungen mit dem Ziele der physikalischen Regulation in dem Sinne, daß die Tiere sich gegen eine Überwärmung durch Wasserverdunstung schützen, oder größeren, plötzlichen Schwankungen der Eigentemperatur entgegenwirken.

Das Entstehen der Warmblüter ist eng gebunden an den Erwerb der chemischen Wärmeregulation, nur diese gibt ihnen die Möglichkeit (neben der physikalischen Regulation), von dem Klima unabhängig Eigentemperatur auf dem Optimum cellularer Leistung zu halten, was auch für die geistige Entwicklung von großer Bedeutung war.

Betrachtet man auch die Kleinlebewelt unter dem Gesichtspunkt, ob die Verringerung der Masse zu einem erhöhten Stoffwechsel führt, so hat PÜTTER, rein rechnerisch den kleinsten Lebewesen wegen ihrer relativ enormen Oberfläche auch einen enormen Energieverbrauch zuerkannt. Nach den Versuchen des Verfassers kann davon gar keine Rede sein. Bei der experimentellen Untersuchung des Energieverbrauchs der Cholera-, Typhus-, Diphtheriebakterien, usw. und der Brauereihefe hat sich gezeigt, daß die Größe der Wärmebildung dieser Mikroorganismen in gar keinem Verhältnis zu ihrer enormen relativen Oberfläche steht.

Zum Verständnis der bei den Einzelindividuen im Laufe der Entwicklung auftretenden Veränderungen des Körpergewichts und des Energieverbrauchs sei folgendes bemerkt:

Das Wachstum und die Entwicklung des neuen Individuums beginnt mit einer sehr großen relativen Intensität des Energieverbrauchs. Nach Beendigung des Wachstums muß die relative Intensität der nunmehr ausgewachsenen Tiere gleich sein dem Muttertier. Das Wachstum ist zu Anfang sehr rasch und sinkt dann auf Null. Es steht mit dem Betriebsstoffwechsel in der Richtung im Zusammenhang, daß ohne großen Betriebsstoffwechsel auch kein starkes Wachstum möglich ist. Folglich nimmt das Verhältnis Wachstum zum Betriebsstoffwechsel im Laufe der individuellen Entwicklung ab.

Mit dem Verlauf des Wachstums ändert sich der Kolloidzustand der Zellen, anfänglich besteht ein großer Wasserreichtum. Der Kolloidzustand hängt mit

dem Verhältnis zwischen Wachstumsgröße und Betriebsstoffwechsel zusammen. Durch die Verminderung des Wassergehaltes des kolloidalen Zustandes der Zellen geht automatisch die Geschwindigkeit des Wachstums zurück. Es liegt die Möglichkeit vor, daß durch den Eingriff endokriner Drüsen bzw. vererbter Eigenschaften auf den Kolloidalzustand der gesetzmäßige Verlauf des Wachstums reguliert wird.

Die von dem Beginn des Wachstums bis zur Beendigung unbedingt notwendige Reduktion des Betriebsstoffwechsels kann natürlich auf die Veränderung der Masse bezogen werden, z. B. auf die wiederholten Verdoppelungen der Körpermasse bis zur Erreichung des Gewichts des Muttertieres. Eine solche aus inneren Gründen des Wachstums verlaufende Gewichtskurve zeigt Eigenschaften, die sich zahlenmäßig wie die Veränderungen der Oberflächen zueinander verhalten.

Das Protoplasma des Kaltblüters ist bei den verschiedenen Species in seiner energetischen Grundeigenschaft offenbar wenig verschieden. Auch bei den Warmblütern verhält es sich so, deshalb zeigen auch die verschiedenen Species untereinander bei gleicher Temperatur und gleicher Oberfläche wenig Unterschiede.

Das Charakteristische der Warmblüter ist nur ihre konstant hohe Temperatur mit den dazu notwendigen Regulationseinrichtungen.

Der Gesamtstoffwechsel im Wachstum.

Von

PAUL GROSSER

Frankfurt a. M.

Mit 16 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

TIGERSTEDT, R.: Die Physiologie des Stoffwechsels. 7. Kapitel in Nagels Handb. d. Physiol. des Menschen, **1**. Braunschweig 1909. — NIEMANN, A.: Der respiratorische Gaswechsel im Säuglingsalter. Erg. inn. Med. **11**, 32 (1913). — GRAFE, E.: Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. München 1923. — RIETSCHEL, H.: Stoffwechsel und Ernährung des gesunden Säuglings. Pfaundler-Schloßmanns Handb. d. Kinderheilk., **1**, 3. Aufl. Leipzig 1923. — MÜLLER, ERICH: Stoffwechsel und Ernährung älterer Kinder. Ebenda. — CZERNY, A. u. A. KELLER: Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie. **1**, 314 ff., Kap. XIII, S. 867 ff., 2. Aufl. Leipzig 1925. — BENEDICT u. TALBOT: Metabolism and growth from birth to puberty. Publication of Carnegie Institute **1921**. Nr 302. — HELMREICH, EGON: Der Kraftwechsel des Kindes. Wien 1927. — Übersichten über die neuere, besonders amerikanische Literatur bei TALBOT, FRITZ B.: Mschr. Kinderheilk. **27**, 465 (1924). — KOHS, JEROME L.: Ebenda **27**, 135 (1924). — BEHRENDT, H.: Klin. Wschr. **3**, 285 (1924). — SOLLGRUBER, K.: Ebenda S. 2129.

Der Kraftwechsel des wachsenden Körpers nimmt eine besondere Stellung ein, die sich aus der Eigenart des Kindes herleitet. Er wurde bereits 1843 zum erste Male untersucht. Beim Kinde handelt es sich nicht nur um ein gegenüber dem Erwachsenen kleineres Individuum, sondern um einen Organismus, der sich in seiner Körpermasse quantitativ und qualitativ dauernd verändert, und der auch in den verschiedenen Stufen der Entwicklung sehr verschiedenen endogenen und exogenen Einflüssen unterworfen ist. Der junge Säugling schläft bis auf die Nahrungszeiten fast dauernd, in den weiteren Monaten werden die Bewegungsfunktionen immer lebhafter, um im Spielalter eine nie wieder erreichte Intensität anzunehmen. In dieser Zeit sind alle Bewegungen schneller, hastiger und lebhafter als später, wo sich allmählich die Funktionen denen des Erwachsenen nähern. Von den endogenen Faktoren ist von der Involution des Thymus bis zur Pubertät ein dauernder Wechsel des endokrinen Gleichgewichts vorhanden. Bei der Wichtigkeit der endokrinen Drüsen für den Stoffwechsel ist es klar, daß diese endokrine Umstimmung alle Gasstoffwechselversuche beeinflussen muß und daß die Ergebnisse je nach dem Zeitpunkt, in denen sie angestellt sind, variieren. Beim Säugling kommt als Schwierigkeit für die Stoffwechsellehre noch hinzu, daß es uns heute noch schwer, ja, sogar in vielen Fällen unmöglich ist, Gesundheit und Krankheit zu unterscheiden oder, mit anderen Worten, die Grenzen zwischen normalem und pathologischem Geschehen selbst in groben Umrissen abzustecken. Nach

PFAUNDLER ist sogar die allgemein übliche Methode der Durchschnittsgewichts- und Längenbestimmung aus dem arithmetischen Mittel falsch, sie hat vielmehr nach kompliziertem, mathematischem Verfahren zu erfolgen. Wir sehen bei Kindern ein und desselben Alters bei gleichem Wohlbefinden ganz verschiedene Typen: dicke und dünne, pastöse und straffe, große und kleine, in wesentlich größerer Variationsbreite als beim Erwachsenen. Die Unterscheidung von Hypoplasie, Hypotrophie, Eutrophie, Dysrophie und Atrophie ist nicht immer leicht, meist nur funktionell durch die Reaktion auf die Nahrung festzustellen. Obwohl diese im Gegensatz zu der des Erwachsenen monoton zu sein scheint, ist sie doch in Wirklichkeit sehr mannigfaltig, da die verschiedenen Individuen auf gleiche Nahrung verschieden reagieren. Durch ihren Wasserreichtum bewirkt sie einen Wasseransatz des kindlichen Körpers, der so stark ist, daß er den Ansatz aktiven Protoplasmas um ein Vielfaches übertrifft. RUBNER und HEUBNER¹ haben darauf hingewiesen, daß der Säugling pro Kilogramm Körpergewicht 100—300 g Wasser, der Erwachsene 40 g aufnimmt. Der Wasseransatz richtet sich nach der Art der Nahrung und der Konstitution des Kindes und ist nicht immer als solcher vom wahren Protoplasmaansatz klinisch zu unterscheiden; so kommt es, daß wir oft einen wochen- und monatedauernden gleichförmigen Gewichtsanstieg beobachten können, der durch interkurrente Erkrankung in wenigen Tagen verlorengeht und sich so als Scheinansatz offenbart. Ein Respirationsversuch an einem solchen Säugling in der Scheinblüte der Entwicklung beträfe dann in Wahrheit keinen normalen, sondern einen pathologischen Fall.

Aus all dem erhellt, daß für das Säuglings- und Kindesalter die Bestimmungen des Gasstoffwechsels auf außerordentliche Schwierigkeiten stoßen und praktisch bisher keine große Bedeutung gewonnen haben. Aus praktischen Gründen ist für die Ernährung die Beziehung auf die Körpergewichtseinheit gewählt (HEUBNER) und dahin modifiziert worden, daß man den Calorienbedarf auf das Soll- und nicht auf das Istgewicht bestimmt. Schon diese Unterscheidung zeigt die Unmöglichkeit, das Gewicht zu einer wissenschaftlich benutzbaren Grundlage zu wählen. Deshalb ist die Beziehung auf die Oberfläche auch im Kindesalter für wissenschaftliche Fragen als brauchbarer angenommen worden.

Gegen die Gültigkeit des Oberflächengesetzes sind allerdings schwerwiegende Bedenken erhoben worden. PFAUNDLER² betont, daß der Übergang vom intra- zum extrauterinen Dasein so gut wie nichts an den Wachstums- und Entwicklungsvorgängen ändert. Die energetischen Gesetze müßten also vor und nach der Geburt gleich sein. Da die fetale Oberfläche aber für chemische Wärmeregulierung, für mechanische und aktinische Reize nicht in Betracht kommt, bleiben nur chemische Reize übrig, was zu wenig ist. Das Bestimmende ist nicht die äußere Haut-, auch nicht die eine oder die andere innere Schleimhautfläche, sondern die gesamte Assimilationsfläche, das ist die Summe der Oberflächen aller am Stoffwechsel teilnehmenden Elemente. Bei Tierversuchen fallen das Kaninchen und wahrscheinlich auch die Maus aus der Reihe. KASSOWITZ³ weist darauf hin, daß das wachsende Kind nicht nur wegen seiner kleineren Dimensionen, sondern auch wegen seiner lebhaften Protoplasmaneubildung auf die Gewichtseinheit mehr Stoff zersetzt und mehr Wärme produziert als der Erwachsene. Auch die Versuche von WARBURG⁴ an Seeigeleiern, von MORAWITZ⁵

¹ RUBNER u. HEUBNER: Z. Biol. **36**, 1; **38**, 315.

² PFAUNDLER: Pflügers Arch. **188**, 273 (1921); Z. Kinderheilk. **14**, 82 (1916).

³ KASSOWITZ: Z. Kinderheilk. **6**, 240 (1913).

⁴ WARBURG: Hoppe-Seylers Z. **57**, 1; **59**, 112 (1909).

⁵ MORAWITZ: Arch. f. exper. Path. **60**, 298 (1909).

und WARBURG an roten, von GRAFE¹ an weißen Blutkörperchen zeigen, daß selbständige jugendliche Zellen gesetzmäßig einen größeren respiratorischen Stoffwechsel haben als ausgewachsene. Mit Zellteilung und mit Volumenzunahme hat dies nichts zu tun. Der intensivere und raschere Ablauf der Lebensvorgänge ist eine fundamentale Eigenschaft der jugendlichen Gewebs Elemente, ebenso wie wohl im Alter mit seiner Abnahme der Lebensenergie und seiner Zunahme der Gewebsatrophie das Gegenteil der Fall ist. Je günstiger der Ernährungszustand, desto größer ist der Gehalt des Körpers an lebendigem (atmendem) Eiweiß. Für die Größe der Calorienproduktion ist eben der Bedarf der Zelle in erster Linie maßgebend. Der zweite Hauptfaktor ist der dauernde Reiz des Protoplasmas des Warmblüters durch den Wärmeverlust, der eine Funktion seiner Oberfläche ist. GRAFE weist zur Stütze seiner Anschauung auch auf einen Versuch RUBNERS an hungernden Kaninchen hin, wobei die Wärmeproduktion weder dem Körpergewicht noch der Oberfläche, sondern nur dem Protoplasma parallel geht. Auch TIGERSTEDT und seine Schüler haben Bedenken gegen die absolute Gültigkeit des Oberflächengesetzes. BENEDICT und TALBOT² lehnen es scharf ab: „Bei der Besprechung unserer Werte auf der Basis der Körperoberfläche muß energisch betont (emphasized) werden, daß die Körperoberfläche nur als ein körperliches Maß angesehen werden muß, das sich vielleicht dem allgemeinen morphologischen Wachstumsgesetz mehr nähert als das Gewicht, und so durch diese wahre Tatsache vielleicht eine etwas bessere Vorstellung von der Beziehung zwischen der Masse des aktiven Protoplasmas und der Wärmeproduktion gibt als das Körpergewicht allein. Wir glauben an keine ursächliche Beziehung zwischen Körperoberfläche und Wärmeproduktion. Alle unsere experimentellen Ergebnisse, nicht nur beim Kinde, sondern auch bei Erwachsenen unter verschiedenen Ernährungsbedingungen besagen, daß die Wärmeproduktion im Körper nicht durch die Wärmeabgabe bestimmt wird. Selbst wenn zugestanden würde, daß das Umgekehrte wahr ist, so sind doch die physikalischen und physiologischen Faktoren, welche die Wärmeabgabe von der menschlichen Körperoberfläche beeinflussen, so verschieden an den verschiedenen Körperteilen, daß sie die Verallgemeinerung verbieten, gleiche Oberflächen hätten gleiche Wärmeabgaben.“ Nach HELMREICH³ sinkt während der Umschnürung eines oder beider Beine durch eine Gummibinde der Grundumsatz im Verhältnis der Gewebsausschaltung, so daß die Körpermasse in ihrer Flächenfunktion, aber nicht die Körperoberfläche der bestimmende Faktor für die Wärmebildung ist. Auch die Untersuchungen TALBOTS beim Neugeborenen passen nicht zum Oberflächen-gesetz. Das Neugeborene hat, auf den Quadratmeter Oberfläche bezogen, gegenüber dem Erwachsenen einen um 54% geringeren, auf das Kilogramm Körpergewicht bezogen dagegen einen um 73% höheren Grundumsatz. Dies kann mit der im Verhältnis zum Gewicht viel größeren Oberfläche oder, anders ausgedrückt, mit der ziemlich geringen Gewebsdichte der Neugeborenen erklärt werden. Mit deren Vermehrung, mit der Ausbildung der Organe und ihrer Funktionen steigt der Grundumsatz stark an. Nun ist weiter der Stoffwechsel des Frühgeborenen niedriger als der des normalen Neugeborenen (TALBOT und SISSON⁴, MURLIN und MARSH⁵), d. h. je kleiner das Kind, um so geringer der Grundumsatz: 400 Cal bei Frühgeburten gegenüber 600 Cal pro Quadratmeter Körperoberfläche beim normalen Neugeborenen. Diese Befunde sind mit dem

¹ GRAFE: Arch. klin. Med. **102**, 406 (1911).

² BENEDICT u. TALBOT: Publ. Carnegie Inst. Nr 302, S. 159ff.

³ HELMREICH: Verh. dtsh. Ges. Kinderheilk. **1926**, 62.

⁴ TALBOT u. SISSON: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **19**, 309 (1922).

⁵ MURLIN u. MARSH: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **19**, 431 (1922).

Oberflächengesetz nicht vereinbar, sondern sprechen für eine Abhängigkeit des Stoffwechsels vom aktiven Protoplasma und nicht von der Oberfläche. — ERICH MÜLLER¹ bemängelt nicht nur die BENEDICT-TALBOTSche Technik, sondern auch die Schlußfolgerungen, weil sie nicht aus den Mittel-, sondern aus den Minimalwerten der Versuchsreihen gezogen sind. Er findet durch Umrechnung der amerikanischen Werte, durch eigene Versuche an 7- bis 8jährigen Knaben, durch die älteren deutschen und neueren japanischen Untersuchungen an Säuglingen eine Bestätigung des RUBNERSchen Gesetzes der Wärmebildungskonstante. Ebenso hält NIEMANN am Oberflächengesetz fest und folgert aus dem auch von ihm gefundenen höheren Wert des Säuglingsumsatzes gegenüber dem des Erwachsenen, daß die Differenz für Anwuchs verbraucht wurde:

Säugling	in Ruhe	1324 Cal
Erwachsener	„ „	1189 „
Differenz		135 „

Trotz der Ablehnung der Oberflächenregel als allgemeines Gesetz betonen aber alle Untersucher, daß die Beziehung des Energieumsatzes auf den Quadratmeter Körperoberfläche die brauchbarste Maßeinheit gibt. Die früher für die

Oberflächenberechnung allgemein gebräuchliche MEEHsche Formel $O = K \frac{1}{3} G$ mit der Konstante $K = 11,9$ hat sich als ungenau erwiesen. Der durch direkte Messungen (LISSAUERS²) bestimmte Faktor für die Konstante 10,3 ist wesentlich brauchbarer, doch bedarf er nach BENEDICT und TALBOT für die verschiedenen Altersstufen und Geschlechter einer Korrektur.

Konstanten zur Berechnung der Körperoberfläche ($K \frac{1}{3} G^2$).
(Nach BENEDICT und TALBOT.)

Knaben		Mädchen	
Körpergewicht	Konstante	Körpergewicht	Konstante
bis 6 kg	10,0	bis 6 kg	10,1
6—15 „	10,6	6—10 „	10,6
15—25 „	11,2	10—20 „	10,8
25—40 „	11,5	20—40 „	11,1

Diese Konstanten stimmen im großen ganzen bei normalen Kindern, und die Formel deckt sich dann mit der DUBOISschen Linearformel. Bei anormalen Kindern sind aber die für die DUBOIS-Formel notwendigen Körpermessungen direkt vorzunehmen.

Die Berechnung der Oberfläche geschieht nach DUBOIS und E. F. DUBOIS³ (auf Grund mühevoller, direkter Körpermessungen) nach der Linearformel

$$O(\text{berfläche}) = G(\text{ewicht})^{0,425} \cdot L(\text{änge})^{0,725} \cdot K(\text{onstante}) \quad K = 71,84$$

oder vereinfacht:

$$\sqrt{G} \cdot \sqrt{L} \cdot 167,2 \text{ (GRAFE).}$$

¹ MÜLLER, ERICH und Mitarbeiter: Arch. Kinderheilk. **70**, 164; **75**, 286.

² LISSAUER: Jb. Kinderheilk. **58**, 392 (1903).

³ DUBOIS u. E. F. DUBOIS: Arch. int. Med. **15**, 868 (1915).

HARRIS und BENEDICT¹ sind auf Grund von Messungen und Berechnungen zu folgenden Zahlen für die Voraussage der Wärmebildung für 24 Stunden normaler Individuen gekommen:

Knaben unter 1 Jahr: $-22,1 + 31,05 \cdot G + 1,16 \cdot L$

Mädchen „ 1 „ $-44,9 + 27,84 \cdot G + 1,84 \cdot L$

Männliche Personen über 1 Jahr: $66,473 - 13,7516 \cdot G - 5,003 \cdot L - 6,755 \cdot \text{Jahre}$

Weibliche „ „ 1 „ $655,096 + 9,563 \cdot G + 1,850 \cdot L - 4,676 \cdot \text{„}$

Hieraus haben BENEDICT und HARRIS eine Tabelle zur Voraussage des normalen Grundumsatzes berechnet, die bei GRAFE zu finden ist. Für Kinder und Jugendliche unter 21 Jahren ist sie von KESTNER und KNIPPING² erweitert worden. Man ermittelt für den betreffenden Menschen Größe, Gewicht und Alter und erhält daraus in den Tabellen 2 Zahlen, die addiert werden müssen. Jede Zahl für sich ist bedeutungslos, nur die Summe der beiden Zahlen gilt und ist der Grundumsatz. Die Gültigkeit der Tabelle ist an einer sehr großen, nach Hunderten zählenden Personenzahl erprobt worden. Ihre Genauigkeit ist überraschend groß. Abweichungen der im Gaswechselversuch ermittelten Werte von diesen errechneten nach oben um mehr als 5% sind bei Gesunden selten. Abweichungen nach unten um mehr als 5% kommen nur dann vor, wenn der Betreffende durch lange Übung seine Muskeln etwas mehr entspannt, als es normalerweise der Fall ist.

Beispiel.

Männliche Personen von 60 kg, 163 cm und 25 Jahren.

Grundzahl für Gewicht 892 Cal

Zweite Zahl für Alter und Größe 647 „

also Grundumsatz 1539 Cal

(Zwischenliegende, nicht angegebene Werte lassen sich leicht errechnen.)

Grundzahl für Gewicht.

Männliche Personen.

kg	Cal	kg	Cal	kg	Cal	kg	Cal	kg	Cal	kg	Cal
3	107	11	217	19	327	27	438	35	548	43	658
4	121	12	231	20	341	28	452	36	562	44	672
5	135	13	245	21	355	29	465	37	575	45	685
6	148	14	258	22	368	30	479	38	589	46	699
7	162	15	272	23	382	31	493	39	603	47	713
8	176	16	286	24	396	32	507	40	617	48	727
9	190	17	300	25	410	33	520	41	630	49	740
10	203	18	313	26	424	34	534	42	644	50	754

Zweite Zahl für das Alter der Kinder zwischen 0 und 12 Monaten.

Knaben.

0	2	4	6	8	10	12 Monate
45	105	160	210	245	270	290 Cal

¹ HARRIS u. BENEDICT: A biometry study of basal metabolism in man. Publ. Carnegie Inst. 1919, Nr 279.

² KESTNER u. KNIPPING: Die Ernährung des Menschen, S. 6ff. Berlin 1926.

Zweite Zahl für Alter und Größe.
Männliche Personen.

Größe	Jahre															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
40	—40															
44	± 0															
48	+40	10														
52	80	50	15													
56	120	90	55	25	0											
60	160	130	95	65	40	15										
64	200	170	135	100	70	40	10									
68	240	210	175	145	110	80	50	20								
72	280	250	215	180	150	120	90	65	40							
76	320	290	255	225	190	160	130	105	80	55	30					
80	360	330	295	265	230	200	170	145	120	95	70	50				
84	460	370	335	300	270	240	210	185	160	135	110	85	60			
85	440	410	375	345	310	280	250	225	200	180	160	130	100			
92	480	450	415	385	350	320	290	270	250	235	220	180	140	120	100	
96	520	485	455	425	390	360	330	315	300	290	280	230	180	160	140	126
100	560	530	495	460	430	400	370	360	350	340	330	280	230	205	180	166
104		570	535	500	470	440	410	405	400	395	390	330	280	250	220	210
108		610	575	540	510	480	450	450	450	450	450	390	330	300	260	245
112			615	580	550	520	490	495	500	500	500	440	380	340	300	287
116			655	620	590	560	530	540	550	550	550	490	430	385	340	327
120			695	660	630	605	580	590	600	600	600	540	480	430	380	368
124				690	670	650	630	635	640	645	650	590	530	470	420	417
128				725	710	695	680	685	690	695	700	640	580	520	460	448
132					750	735	720	730	740	745	750	690	630	570	500	486
136					790	780	770	775	780	790	800	740	680	620	540	526
140					830	820	810	820	830	835	840	780	720	650	580	565
144						850	860	870	880	885	890	825	760	690	620	607
148						890	900	910	920	935	950	885	820	740	660	647
152							940	950	960	975	990	925	860	780	700	685
156							970	980	990	1020	1030	960	890	815	740	725
160							1030	1025	1020	1040	1060	990	920	850	780	761
164								1050	1060	1080	1100	1040	960	885	810	794
168									1100	1120	1140	1070	1000	920	840	820
172										1180	1190	1110	1020	940	860	840
176											1230	1140	1040	960	880	860
180												1170	1060	980	900	880
184														1000	920	903
188															940	920

Grundzahl für Gewicht.

Weibliche Personen.

kg	Cal	kg	Cal	kg	Cal	kg	Cal	kg	Cal	kg	Cal
3	683	11	760	19	837	27	913	35	990	43	1066
4	693	12	770	20	846	28	923	36	999	44	1076
5	702	13	779	21	856	29	932	37	1009	45	1085
6	712	14	789	22	865	30	942	38	1019	46	1095
7	721	15	798	23	875	31	952	39	1028	47	1105
8	731	16	808	24	885	32	961	40	1038	48	1114
9	741	17	818	25	894	33	971	41	1047	49	1124
10	751	18	827	26	904	34	980	42	1057	50	1133

Zweite Zahl für das Alter der Kinder zwischen 0 und 12 Monaten.

Mädchen.

0	2	4	6	8	10	12 Monate
—535	—475	—420	—370	—325	—265	—225 Cal

Zweite Zahl für Alter und Größe. (Weibliche Personen.)

cm	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	cm
40	344	290	234	214	194												40
44	328	283	218	198	178												44
48	312	257	202	182	162	142											48
52	296	241	186	166	146	126											52
56	280	225	170	150	130	110	134										56
60	264	209	154	134	114	94	118	118									60
64	248	197	138	118	98	78	102	105	111	95							64
68	232	177	122	102	82	62	86	90	95	84	89						68
72	216	161	106	86	66	46	70	75	79	68	73	75					72
76	200	145	90	74	54	34	54	58	63	52	57	60	66				76
80	184	129	74	54	34	14	38	43	47	31	31	41	50	55			80
84	168	113	58	38	18	20	22	27	31	9	5	17	34	39	43		84
88	152	97	42	22	2	5	6	12	15	9	19	1	18	22	27	32	88
92	136	81	26	7	12	11	10	5	1	22	27	13	2	5	11	17	92
96	120	65	10	7	25	25	26	22	17	38	43	31	14	10	5	0	96
100	104	49	6	28	40	41	42	37	33	58	62	45	30	25	21	16	100
104		5		39	56	57	58	56	54	80	85	65	56	47	37	32	104
108		21		55	72	73	74	75	75	96	101	87	72	62	53	48	108
112			38	55	72	73	74	75	91	112	117	107	98	84	69	64	112
116			34	71	88	89	90	90	107	133	143	129	114	97	80	77	116
120			70	87	105	105	106	106	133	148	159	145	130	115	101	101	120
124			86	106	126	129	132	128	138	167	175	161	146	132	117	112	124
128				136	142	146	148	143	158	186	191	177	162	148	133	128	128
132				155	158	161	164	162	181	202	207	192	178	159	140	140	132
136					174	177	180	180	181	202	207	192	194	180	165	160	136
140					190	193	196	196	197	219	228	211	210	195	181	176	140
144					206	209	212	212	213	244	248	230	236	220	197	192	144
148						222	228	233	239	260	265	250	252	232	212	206	148
152						240	244	248	255	277	281	267	260	243	227	221	152
156							260	265	271	292	297	279	274	258	242	235	156
160							276	282	287	298	303	289	290	274	257	250	160
164							282	288	293	311	313	301	290	288	271	263	164
168							282	288	309	335	331	324	318	301	285	276	168
172													328	314	299	289	172
176														323	313	302	176
180															327	315	180
184																318	184

BENEDICT und TALBOT geben für die Schätzung des Grundstoffwechsels im 1. Lebensjahre folgende Tabelle an:

Mindestwärmeebildung in 24 Stunden nach dem Körpergewicht.

Körpergewicht kg	Calorienumsatz		Körpergewicht kg	Calorienumsatz	
	Knaben Cal	Mädchen Cal		Knaben Cal	Mädchen Cal
2,5	115	110	6,5	360	377
3,0	150	150	7,0	390	405
3,5	180	185	7,5	418	432
4,0	210	220	8,0	445	460
4,5	240	253	8,5	470	480
5,0	270	285	9,0	495	500
5,5	300	318	9,5	520	520
6,0	330	350	10,0	545	540

Die DUBOIS-Formeln und die Voraussagetabellen sind heute allgemein anerkannt und geben die Möglichkeit zu vergleichenden Untersuchungen, da sie den zu erwartenden Normalumsatz für alle Fälle voraussagen. „Die früheren Schätzungen der Körperoberfläche mit der MEEHschen Formel sind so irrig und die Faktoren haben so weite Variationskoeffizienten, daß sie bestenfalls grobe Annäherungen sind. Die Befreiung der Physiologie von der lästigen gänzlich irrigen MEEHschen Methode verdanken wir der bewundernswürdigen Arbeit von DUBOIS und E. F. DUBOIS“ (BENEDICT und TALBOT).

Von einer anderen Betrachtung des Stoffwechsels geht PIRQUET¹ aus. Er nimmt zum Ausgangspunkt seiner Ernährungslehre nicht die Wärmeabgabe, sondern die Aufnahme von verbrennungsfähigen Substanzen in der Nahrung und bezieht die Nahrungsmenge auf die Darmfläche. Der Darm ist nach seinen Untersuchungen durchschnittlich ungefähr 10mal so lang als die Sitzhöhe, die Darmbreite ungefähr $\frac{1}{10}$ Sitzhöhe, die Darmfläche also ungefähr gleich dem Produkte der 10fachen Sitzhöhe mit dem zehntel der Sitzhöhe, d. h. ungefähr gleich dem Quadrate der Sitzhöhe. Das Minimum der Nahrungsaufnahme ist $\frac{3}{10}$, das Maximum $\frac{10}{10}$ Siqua (Quadrat der Sitzhöhe), zwischen diesem ist das Optimum $\frac{4}{10} - \frac{7}{10}$ Siqua. Statt der energetischen Wärmeeinheit dient ihm als theoretisches Nahrungsmaß eine Milch, von der 1 g bei der Oxydation im menschlichen Körper eine Wärmemenge von 667 kleinen Calorien frei werden läßt. Die metrische Einheit der Ernährung ist der Nahrungswert von 1 g dieser Milch = 1 NEM (Nahrungs-Einheit-Milch), 1 Dezinem = 10 g, 1 Hektonem = 100 g usw. Das PIRQUETSche Nahrungsminimum 3 Dezinem Siqua ergibt den Grundumsatz. Setzt man (KLEINSASSER²) Sitzhöhe = $\frac{1}{2}$ Standhöhe + 5, so ergibt sich, daß man bei jedem Kinde den erwarteten Grundumsatz aus der Sitzhöhe berechnen kann. Das Sitzhöhequadrat mal $\frac{3}{10}$ bzw. bei Sitzhöhenzahlen von 58–65 cm $\frac{3,5}{10}$ Zehntel entspricht dem erwarteten Grundumsatz in NEM (NEM mal $\frac{2}{3}$ = Grundumsatz in Calorien). Umgekehrt erhält man durch Division des Grundumsatzwertes in 24 Stunden in NEM (Calorien mal $\frac{3}{2}$) durch das Sitzhöhequadrat den Grundumsatz in Dezinemsiqua ausgedrückt. Die PIRQUETSche Betrachtungsweise hat sich nicht eingeführt; bei der Versorgung Wiens in der Nachkriegszeit hat sie aber ihren praktischen Wert für Massenspeisungen erwiesen.

¹ PIRQUET: System der Ernährung. Z. Kinderheilk. 14–18 (1916–1918).

² KLEINSASSER bei NOBEL u. ROSENBLÜTH: Z. Kinderheilk. 38, 599 (1924).

Einfluß der Muskeltätigkeit auf den Grundumsatz.

Der Vergleich der einzelnen Arbeiten, die über den Energieumsatz im Wachstum veröffentlicht sind, leidet daran, daß die Versuche fast niemals unter den gleichen Bedingungen gemacht sind. Dadurch, daß die sekundären und tertiären Faktoren nicht ausgeschaltet sind, kommen die primären oder der eigentliche Grundumsatz nicht rein zur Geltung. Schon SCHLOSSMANN¹ hat auf die Notwendigkeit, den Grundumsatz zu bestimmen, energisch hingewiesen. Den Einwand NIEMANNs, daß es einen eigentlichen Grundumsatz beim Säugling nicht gibt, weil der Wachstumsvorgang niemals ausgeschaltet werden kann, und daß man nur von einem Energieumsatz bei Ruhe und Nüchternheit sprechen könne, ist nicht stichhaltig, da dieser Energieanteil sehr klein ist. Er beträgt nur ca. 12% des Gesamtumsatzes oder nach CAMERERS Schätzung 1,0–1,5 Cal für 1 g Anwuchs. Die neueren Arbeiten basieren auf dem Grundumsatz. CZERNY-KELLER halten die Feststellung des Grundumsatzes für das allein sichere Fundament für alle Untersuchungen über den Energieumsatz bei gesunden und kranken Kindern und glauben, daß 8–12 Stunden nach der Mahlzeit zur Feststellung des Grundumsatzes genügen. Da der Grundumsatz bei völliger Ruhe am besten im Schlaf bestimmt werden muß, so ist es gerade bei kleinen Kindern sehr schwer, diese Ruhe zu erzielen, denn der Hunger löst bei ihnen Unruhe und Schreien aus. Während bei Erwachsenen und größeren Kindern die Unruhe im Versuch höchstens 15–20% den Grundumsatz steigert, wird er bei unruhigen Säuglingen um 20–70%, bei schreienden bis über 200%, im Durchschnitt um ca. 65% erhöht (BENEDICT und TALBOT). HELLESEN² fand beim Schreien eine Steigerung bis 17.85%, SCHLOSSMANN und MÜRSCHHAUSER³ durch Unruhe eine Verdoppelung. OLIN⁴ fand bei Knaben im Alter von 10–18 Jahren die Kohlenstoffabgabe bei sitzender Stellung um 16% höher als bei liegender. In wie beträchtlicher Weise durch Bewegung der Stoffwechsel im Wachstum gesteigert wird, zeigen die Untersuchungen des TIGERSTEDTschen⁵ Laboratoriums, auf die KESTNER und KNIPPING besonders hinweisen. Es wurde die Kohlensäureausscheidung bei Kindern und Erwachsenen bestimmt, die zu mehreren in einem Raum zusammensaßen und schrieben, sich aber etwas bewegten, wie in der Schule. Andererseits ist der Gaswechsel von Kindern untersucht worden, die wirklich ruhig saßen:

Alter	Männl. stillsitzend Cal pro St.	Männl. nicht ganz ruhig Cal pro St.	Weibl. nicht ganz ruhig Cal pro St.
8 Jahre		60	75
9 ..	60		
10 ..	63	99	69
11 ..		99	78
11 ..	72	102	
12 ..	75	102	81
13 „	81		84
14 „	87	135	87
15 „	90	132	81
16 „	96	126	96
17 „	90	135	81

¹ SCHLOSSMANN: Z. Kinderheilk. **5**, 227 (1913).

² HELLESEN: Nord. Med. Arch. (Inn. Med.) **48**, 2 (1915).

³ SCHLOSSMANN u. MÜRSCHHAUSER: Biochem. Z. **26**, 14 (1910).

⁴ OLIN: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **34**, 414 (1916).

⁵ SÖNDÉN u. R. TIGERSTEDT: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **6**, 1 (1895).

Werte von ERICH u.

	Lebensjahr	Durchschnitts-		Periode 1 vom 2. 5. bis 8. 5. 1913		
		Gewicht	Oberfläche	Brennwert der Nahrung	Verwertete Energie	Arbeitszuschlag / Erhaltungsumsatz
		kg	qm	Cal	Cal	in %
Gruppe A 5 Kinder	6.—8.	17,8	0,815	1702	1600	114
Gruppe B 6 Kinder	10. 11.	26,3	1,063	2151	2024	107
Gruppe C 3 Kinder	13. 15.	31,9	1,211	2423	2284	105

Es zeigte sich, daß der Gaswechsel der Kinder, die nicht ruhig saßen, die sich vielmehr so aufführten, wie sich Kinder in der Schule aufführen, viel höher ist als der der Erwachsenen: nicht nur relativ, sondern um die Pubertätszeit selbst absolut. Ein gesundes Kind zwischen dem 8. und 16. Jahre hat dauernd Hunger und hat einen Nahrungsbedarf, der erheblich über dem eines erwachsenen Kopfarbeiters liegt und dem eines Arbeiters gleichkommt. Noch höher als in der Schule ist der Umsatz beim Spielen. Will man versuchen, den Umsatz zu berechnen, so wird man bei Schulkindern etwa für $\frac{1}{3}$ des Tages den Grundumsatz nehmen und für $\frac{1}{3}$ (Schule, Schularbeit, Lesen) die TIGERSTEDTSCHEN Zahlen. Dazu muß man aber dann noch 5—800 Cal für Bewegungen außer der Schulzeit rechnen.

Beispiel: Ein Knabe von 10 Jahren, 120 cm und 40 kg.

Grundumsatz nach den Tabellen	1217 Cal;	$\frac{2}{3}$ davon sind	800 Cal
TIGERSTEDTSCHEN Zahlen für 8 Stunden	8×99		800 „
Dazu hinzuzufügen			700 „
			Summe 2300 Cal

Die Zahlen können nur einen ungefähren Anhalt geben. Kinder, die ihre freie Zeit mit Lesen verbringen, werden weniger verbrauchen. Sobald die Kinder Sport und Turnspiele treiben, kann der Stoffwechsel auch noch viel höher sein. Bei der starken Anpassungsfähigkeit des kindlichen Körpers können die Kinder zweifellos auch mit weniger auskommen. Es geschieht dann aber auf Kosten ihrer freien Beweglichkeit und ihres Spieltriebes.

Auch ERICH und FRANZ MÜLLER¹ (siehe Tabelle oben) haben bei 14 Kindern, die starke körperliche Arbeit leisteten, in einer Beobachtungszeit von 4 Monaten den Umsatz untersucht und einen Arbeitszuschlag von 105 bis 139% zum Erhaltungsumsatz gefunden. Da die Kinder in der Beobachtungszeit nicht zunahmen, so haben sie diese große Energiezufuhr offenbar nur für die Arbeit gebraucht.

Dieses verschiedene Verhalten kleiner und großer Kinder bzw. Erwachsener wird rein mechanistisch erklärt. Mit zunehmenden Dimensionen wächst der Grundumsatz als eine Funktion der 2. Potenz, während die Arbeit bzw. die Kosten dieser Arbeit nach der 4. Potenz größer werden. Für jedes Kilogramm wird vom kleinen und großen Kinde dieselbe Calorienzahl aufgewendet. Der energetische Unterschied zwischen Kind und Erwachsenen ist in erster Linie ein Unterschied zwischen kleinem und großem Organismus.

¹ ERICH u. FRANZ MÜLLER: Veröff. Z.stelle Biol. 3 (1918).

MÜLLER. Absolute Tageswerte.

Periode 2 vom 20. 6. bis 25. 6. 1913				Periode 3 vom 14. 8. bis 20. 8. 1913				
Gewicht kg	Brennwert der Nahrung Cal	Verwertete Energie Cal	Arbeitszu- schlag zum Erhaltungs- umsatz in %	Gewichts- durch- schnitt kg	Brennwert der Nahrung Cal	Verwertete Energie Cal	Arbeitszu- schlag zum Erhaltungs- umsatz in %	Gewichts- zunahme vom 2. 5. bis 20. 8. 13
	1799	1696	125	18,4	1811	1701	122	0.6
	2403	2374	139	27,6	2356	2214	119	1.3
	2673	2521	124	33.4	2571	2401	109	1.5

Eine tabellarische Zusammenstellung des Energieverbrauchs älterer Kinder stellt ERICH MÜLLER auf:

Der Energieverbrauch des älteren Kindes.

Ge- wicht kg	Entsprechende Oberfläche qm	Entsprechen- des Alter Lebensjahr	Erhaltungsum- satz pro Tag (Cal) absolut	Energieverbrauch absolut pro Tag (Cal) bei einem Arbeitszuschlag von		
				30 %	65 %	100 %
10	0,554		508,6	661,2	839,2	1017,2
11	0,590	2.	541,7	704,2	893,8	1083,4
12	0,626		574,7	747,1	948,3	1149,4
13	0,660		605,9	787,7	999,7	1211,8
14	0,694	3.	637,2	828,4	1051,4	1274,4
15	0,727		667,5	867,8	1101,4	1335,0
16	0,759	4.	696,8	905,8	1149,7	1393,6
17	0,791		726,2	944,2	1198,2	1452,4
18	0,822	5.	754,7	981,1	1245,3	1509,4
19	0,853		783,1	1018,0	1292,1	1566,2
20	0,883	6.	810,7	1053,9	1337,7	1621,4
21	0,913		838,2	1089,7	1383,0	1676,4
22	0,942	7.	870,9	1132,2	1436,9	1741,8
23	0,971		891,5	1158,9	1470,9	1783,0
24	0,999		917,2	1192,4	1513,4	1834,4
25	1,027	8.	942,9	1225,8	1555,8	1845,8
26	1,055		968,6	1259,2	1598,2	1937,2
27	1,083	9.	994,3	1292,6	1640,5	1988,0
28	1,111		1020,0	1326,0	1683,0	2040,0
29	1,137	10.	1043,9	1357,1	1722,4	2087,8
30	1,162		1066,8	1386,8	1760,2	2133,6
31	1,188		1090,7	1417,9	1799,7	2181,4
32	1,214	11.	1114,6	1448,9	1839,1	2229,2
33	1,240		1138,4	1479,9	1878,2	2276,8
34	1,266		1162,3	1516,9	1917,8	2324,6
35	1,292	12.	1186,2	1542,1	1957,2	2372,4
36	1,317		1209,1	1571,8	1995,0	2418,2
37	1,344	13.	1233,9	1604,1	2035,9	2467,8
38	1,367		1255,0	1631,5	2070,8	2510,0
39	1,393		1278,9	1662,6	2110,2	2557,8
40	1,416	14.	1300,1	1690,1	2145,2	2600,2
41	1,439		1321,1	1717,4	2179,8	2642,2

HELMREICH¹ hat bei 14 Kindern zwischen 3–16 Jahren den Energieaufwand ermittelt, den eine und dieselbe relativ gleiche Muskeltätigkeit (Bein-

¹ HELMREICH: Klin. Wschr. 4, 540 (1925).

heben in Rückenlage) bei kleinen und großen Kindern verursacht. Beim kleinsten, 3 Jahre alten, 14 kg schweren Kinde wird der Grundumsatz nur um 20–25%, bei den größten 16jährigen Kindern um 80–100% gesteigert. Die Muskel-tätigkeit hat somit an Gesamtkraftwechsel des Kindes einen weitaus geringeren Anteil als beim Erwachsenen. Folgende Abbildung zeigt die Ergebnisse:

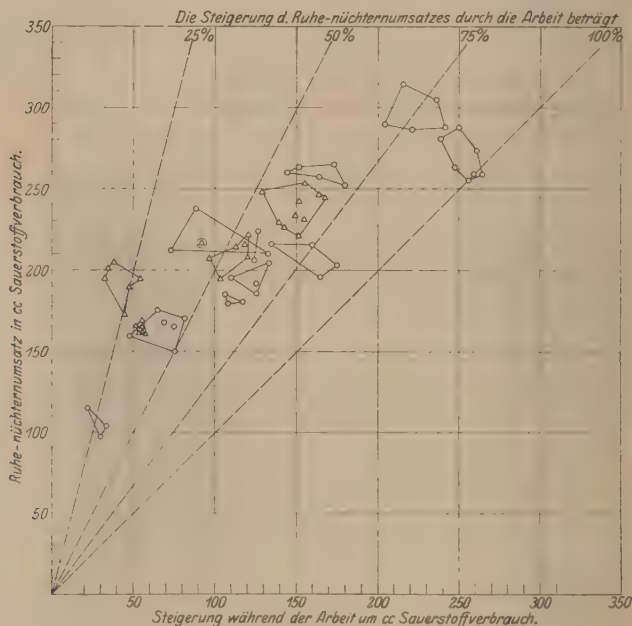


Abb. 3. Die Arbeitskosten für eine relativ gleiche Leistung wachsen mit zunehmender Größe des Organismus.

Einfluß der Nahrung auf den Grundumsatz.

Die *Nahrung* vermehrt den Grundumsatz. Natürliche Brust- und künstliche Kuhmilchernährung wirken verschieden. Bei annähernd gleichem Körpergewicht scheidet NIEMANNs künstlich genährtes Kind bedeutend mehr CO_2 und H_2O pro Quadratmeter Oberfläche aus als RUBNER und HEUBNERS natürlich genährtes, und ziemlich gleiche Mengen wie das bedeutend schwerere künstlich genährte Versuchskind dieser Forscher.

Bei der künstlichen Ernährung ist wiederum ihre qualitative und quantitative Zusammensetzung von Einfluß auf den Energiewechsel. Ist doch der respiratorische Quotient $\frac{\text{CO}_2}{\text{O}_2}$ bei der Verarbeitung der verschiedenen Nahrungsbestandteile verschieden und beträgt:

bei Verbrennung von Kohlehydraten	1,0
„ „ „ Fett	0,707
„ „ „ Eiweiß	0,801

Folgende Abbildung nach DUBOIS¹ ermöglicht, aus der Größe des respiratorischen Quotienten die Beteiligung der verschiedenen Stoffe an der Verbrennung zu ermitteln:

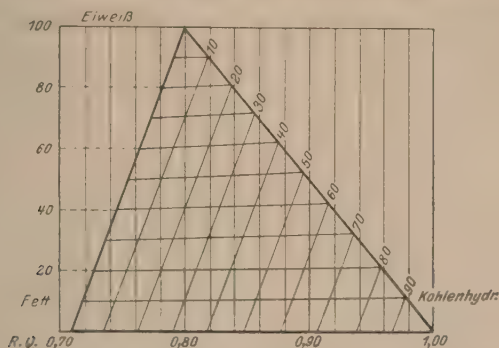


Abb. 4. Das Diagramm zeigt die Prozentsätze der Kalorien, die von Eiweiß, Fett und Kohlehydraten herkommen, je nach dem respiratorischen Quotienten. Die Abszisse gibt den R. Q. an, die Ordinate zur Linken den Prozentsatz der Kalorien aus Eiweiß, die Diagonalen auf der rechten Seite des Dreiecks geben den Prozentsatz der Kalorien aus Kohlehydraten an. Wenn man die Prozente aus Eiweiß und Kohlehydraten addiert und diese Summe von 100 subtrahiert, erhält man den Prozentsatz an Kalorien aus Fett. Wenn z. B. der R. Q. 0,90 beträgt und Eiweiß 20% der Kalorien liefert, so beträgt der Anteil der Kohlehydrate an den Verbrennungsprozessen 61%, der der Fette 19%. (Nach CZERNY-KELLER.)

Den Respirationsquotienten der ersten Lebenswoche hat TALBOT wie folgt bestimmt:

Respiratorischer Quotient der ersten acht Lebenstage.

Durchschnitt bei 105 Säuglingen	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag
Körpergewicht (Kilogramm) . .	3,48	3,41	3,32	3,34	3,43	3,51	3,54	3,82
Respiratorischer Quotient. . . .	0,80	0,74	0,73	0,75	0,79	0,82	0,81	0,80

Diese Feststellungen zeigen, daß das Neugeborene in den drei ersten Tagen fastet oder nur unzureichende Nahrung erhält, den Einfluß der Ernährung auf den Umsatz und erlaubt, Schlußfolgerungen auf die Umsetzung der einzelnen Nahrungsbestandteile zu ziehen.

Die spezifisch-dynamische Wirkung (RUBNER, RIETSCHEL²) des höheren Eiweißgehaltes einer Nahrung ist außerdem noch in Betracht zu ziehen. Die spezifisch-dynamische Wirkung einer eiweißreichen Kost ist beim Kinde mit 10–20% Erhöhung des Grundumsatzes niedriger als beim Erwachsenen mit 20–30% (PLAUT, GÖTTICHE). HOWLAND fand bei einem 3 Monate alten Säugling einen Anstieg von 10% nach 15 g Nutrose, bei einem 7 Monate alten von 26% nach 30 g Nutrosezugabe. BENEDICT und TALBOT berechnen die „stimulierende Wirkung“ der Nahrung auf ca. 8–15% Erhöhung über den wirklichen Grundstoffwechsel. Beim Neugeborenen beträgt die Zunahme etwa 14% (s. oben). Weiter werden die Verhältnisse dadurch kompliziert, daß sich auch die vor dem Versuch gegebene Nahrung noch im Versuch selbst auswirkt. So fanden SCHLOSSMANN und MÜRSCHHAUSER³ beim Vergleich eines vorher überreichlich und eines knapp genährten Kindes nach 24-stündigem Hunger bei völliger Ruhe folgende verschiedene Umsatzwerte:

¹ DUBOIS: J. of biol. Chem. **59**, 45 (1924).

² RIETSCHEL: Münch. med. Wschr. **1926**, 2057.

³ SCHLOSSMANN u. MÜRSCHHAUSER: Biochem. Z. **58**, 483 (1914).

	A. Fettes Kind pro kg und 24 Stunden	B. Mageres Kind pro kg und 24 Stunden
	g	g
Eiweiß	2,37	2,09
Fett	4,04	2,98
Glykogen	3,00	6,32
Gesamtcalorien	59,4	63,0
Pro qm Oberfläche Calorien .	891	859

Wir dürfen auch nicht vergessen, daß nach SCHLOSSMANN und MURSCHAUSER¹ sich der Körper durch einseitige Mast daran gewöhnt, mehr oder weniger Fett oder mehr oder weniger Glykogen zu verbrauchen. Dementsprechend fanden HELMREICH und WAGNER² bei Kindern von 9—14 Jahren sowohl nach Eiweiß — als auch nach Zucker — und sogar nach Fettzulage eine Erhöhung des Kraftwechsels über den Energieumsatz bei Erhaltungskost; beim Eiweiß 14—25%, beim Zucker 12—13% und beim Fett 6—9—18%. Die deutliche Wirkung wurde erst nach 2- bis 3wöchiger Dauer der betreffenden Zulage manifest und ist um so bemerkenswerter, als sie den Kraftwechsel nicht vorübergehend im Laufe der Verdauung erhöht, sondern ihn bei Ruhe-Nüchternheit dauernd auf ein höheres Niveau festlegt. Altersunterschiede sind bisher nicht untersucht. Diesen Einfluß der vorausgegangenen Ernährung auszuschalten, ist bei kleinen Kindern sehr schwer oder fast unmöglich, da eine längere Nahrungspause Hungergefühl erweckt, das wiederum zu Unruhe und damit zu Umsatzsteigerung führt. Außerdem wird beim Kinde durch die den Hunger begleitende Acidosis der Umsatz erhöht (BENEDICT und TALBOT).

Weiter ist bei der Frage der Nahrungswirkung zu beachten, daß außer den angegebenen Einflüssen auch die Art der Fütterung selbst, die verschiedenen lange Zeit, die die Kinder für die Nahrungsaufnahme brauchen, und die Magenkapazität in den einzelnen Wachstumsjahren sehr verschieden ist.

Einfluß des Geschlechts auf den Grundumsatz.

Auch verhalten sich die *Geschlechter* schon im Kindesalter in bezug auf den Energiewechsel verschieden. Bei der Geburt gleich, ist er bei Ende des ersten Jahres bei Knaben um 6% höher, differiert dann weiter in gewissen Grenzen, bis sich die verschiedenen Pubertätszeiten wieder verschieden geltend machen.

Einfluß der Versuchsbedingungen auf die Berechnung des Grundumsatzes.

Zu diesen im Wesen des Kindesalters liegenden Schwierigkeiten kommen noch die durch Anwendung verschiedener Methodik und Apparatur bedingten Unterschiede, die besonders bei der älteren Literatur das Aufstellen von Vergleichswerten erschweren oder unmöglich machen, und so die durch die Verwendung verschiedener Oberflächenberechnungsmethoden geschaffenen Differenzen noch weiter erhöhen und die Ergebnisse verwirren. Von den langen Versuchsperioden der RUBNER-HEUBNERSCHEN Schule, den 20stündigen Versuchen NIEMANNS, den 10stündigen Versuchen ERICH MÜLLERS mit Bestimmung der CO₂-Ausscheidung nur zu Beginn und zum Schluß, bis zu den kurzfristigen der Amerikaner, sind wohl alle möglichen Intervalle von den einzelnen Untersuchern benutzt worden, und jeder befürwortet seine Technik. Wir müssen wohl CZERNY-KELLERS

¹ SCHLOSSMANN u. MURSCHAUSER: Biochem. Z. **53** (1913).

² HELMREICH u. WAGNER: Z. Kinderheilk. **38**, 206 (1925).

Kritik anerkennen, daß bei den kurzfristigen Versuchen sich exaktere Versuchsbedingungen erreichen lassen als bei längeren. Eine schwierigere Technik veranlaßt den Untersucher unwillkürlich, einen einmal begonnenen Versuch, auch wenn unvorhergesehene Störungen eingetreten sind, zu Ende zu führen, eine leichtere führt in Versuchung, durch die Menge der Versuche die Exaktheit der Einzeluntersuchung zu vernachlässigen. So kommt es dann, daß oft die Ergebnisse des Gesamtversuchs nicht durch Klarheit überzeugen, sondern erst umständlich gedeutet werden müssen.

Grundumsatz des Säuglings.

Die Tabellen auf den Seiten 16 und 17 geben eine Übersicht über ältere Stoffwechselversuche beim gesunden Säugling, und zwar sowohl in bezug auf die CO_2 -Ausscheidung als auch auf den Calorienverbrauch:

Wir sehen hier die früher besprochenen Verschiedenheiten deutlich vor uns: Qualität und Quantität der Nahrung, Differenzen in der Muskeltätigkeit, durchaus variierende Versuchsmethoden schaffen keine Vergleichswerte. Aus ihren auf Bestimmung des Grundumsatzes zielenden Versuchen schätzen SCHLOSSMANN und MÜRSCHHAUSER den Grundumsatz des natürlich und künstlich genährten Säuglings bei vollständiger Ruhe und Hunger auf 11 g O_2 -Verbrauch und 12 g CO_2 -Bildung pro Quadratmeter und Stunde. Bei normalem Wechsel zwischen Ruhe und Bewegung scheiden natürlich ernährte Säuglinge 13,5—15,8 g CO_2 , künstlich genährte 16,6—19,8 g CO_2 pro Quadratmeter Oberfläche und Stunde aus. HELLESEN fand in 2 Versuchen 17,43 und 16,78 g CO_2 -Ausscheidung. ERICH MÜLLER hat aus den verschiedenen SCHLOSSMANN'schen Versuchen den Calorienbedarf für den Grundumsatz berechnet und folgende Tabelle zusammengestellt, wonach der Grundumsatz beim Säugling für den Quadratmeter Oberfläche konstant ist, unabhängig von Alter und Gewicht:

Säuglingsversuche von SCHLOSSMANN, MÜRSCHHAUSER, OPPENHEIMER¹.

(Nach W. KLEIN, ERICH MÜLLER und M. STEUBER²).

Gew. kg	Alter	Temperatur	Sauerstoffverbrauch in 8 Stunden	R.-Q.	Oberflächen in Quadratmeter		Calorien pro 1 m ² nach 24 Stunden		
					mit MEER- Faktor K=11,9	mit LISSAUER- Faktor K=10-10,6	mit MEER- Faktor	mit LISSAUER- Faktor	pro Kilogr. Körperg.
5,79	144 Tage ³	—	23,677	0,911	0,384	0,323	913,46	1087,0	60,58
8,455	284 Tage ³	19	30,729	0,923	0,496	0,440 (K=10,0)	920,15	1033,0	54,04
8,93	380 Tage ³	20	32,906	0,862	0,515	0,456 (K=10,6)	934,65	1049,3	53,90
5,59	4 ¹ / ₂ Mon.	—	22,827	0,922	0,377	0,315	900,0	1071,1	60,65
5,75	4 Mon. 17 Tage	—	23,529	0,949	0,384	0,325	916,0	1090,6	61,18
5,77	4 Mon. 24 Tage	—	23,663	0,914	0,385	0,322	911,8	1085,1	60,80
5,76	5 Mon.	—	23,314	0,891	0,384	0,321	894,2	1066,7	59,66
5,90	5 ¹ / ₂ Mon.	—	24,644	0,888	0,391	0,327	929,5	1106,1	61,52
5,97	6 Mon.	—	24,085	0,906	0,394	0,329	905,3	1077,3	59,70

TALBOT und BENEDICT lehnen die früheren Versuche als ungeeignet für Grundumsatzbestimmungen ab und finden ebenso wie MURLIN und HOOBLER⁴ keine Konstanz des von ihnen auf den Quadratmeter Körperoberfläche und Tag bestimmten Grundumsatzes.

¹ SCHLOSSMANN, MÜRSCHHAUSER u. OPPENHEIMER: Biochem. Z. 1908, 1910, 1913.

² KLEIN, ERICH MÜLLER u. M. STEUBER: Arch. Kinderheilk. 70, 167 (1921).

³ Das gleiche Kind. ⁴ MURLIN u. HOOBLER: Amer. J. Dis. Childr. 9, 81 (1915).

Gesunde Säuglinge. [Nach BAHRDT und EDELSTEIN: Z. Kinderheilk. 12 (1915).]

Autoren	Methodik	Kind	Alter	Gewicht	Zustand	Ernährung	CO ₂ pro kg und h	H ₂ O pro kg und h	CO ₂ pro qm und h	H ₂ O pro qm und h
BIRK u. EDELSTEIN Mscr. Kinderheilk. 9, 510 (1910).	PETTENKOFER-VOIT (Durchschnitt aus 2 Tagen)	Neugeborenes	2. 3. Tag	3054	gesund (Ge- wichtsabnahme) <i>ruhig</i>	1/2 Milch mit Milch-Z.	0,7	1,96	9,954	27,1
SCHLOSSMANN u. MÜRSCHHAUSER Biochem. Z. 14 389; 18, 502.	REIGNAULT u. REISET (8stündige Versuche)	Brustkind (Kind S. 24. Aug.) Brustkind Löbb. Brustkind Nies. "	4 1/2 M. 3 ca. 6 ca. 7	5790 ca. 5000 5400 5575	gesund im Schlaf gesund, fast <i>absolute Ruhe</i> " gesund <i>unruhig</i>	Hunger " " "	0,91 0,86 0,86 1,0	13,78 12,33 12,91 17,85	34,5 35,3 34,5 34,5	
RUERNER u. HEFFNER Z. Biol. 36. — Z. exper. Path. u. Ther. 1.	PETTENKOFER-VOIT (6 tägige Versuche)	Brustkind J.	2	5235	gesund <i>ruhig</i>	608 g Frauen- milch	0,916	1,59	13,5	22,86
	PETTENKOFER-VOIT (3tägige Versuche)	Brustkind C. (2.—4. Tag)	5 1/2	9600	gesund <i>unruhig</i>	1258 g Frauen- milch	1,01	2,03	17,4	35,3
HOWLAND Hoppe-Seylers Z. 71, 1. (1911).	ATWATER-ROSA- BENEDICT (3stündige Versuche, unter Subtraktion der Wachperioden)	1. Flaschen- kind 2. Flaschenkind	3 7	4770 4320	gesund im Schlaf klein, aber gesund im Schlaf	1/2 Milch mit 5% Milch-Z. 3/5 Milch 5% Milch-Z.	1,06 1,22	14,6 16,6	14,6 16,6	30,6
RUERNER u. HEFFNER Z. Biol. 38.	PETTENKOFER-VOIT (7 tägige Versuche)	Flaschenkind M.	7 1/2	7636	gesund <i>ruhig</i>	994 cem Voll- milch + 3% Milch-Z.	1,046	1,849	17,3	30,6
NIEMANN Jb. Kinderheilk. 74, 063.	PETTENKOFER-VOIT (Mittel aus 7 Tagen)	Flaschenkind Th. (I. Vers.)	4	5117	gesund	Buttermilch 800 g	1,35	2,38	19,5	34,5
SCHLOSSMANN u. MÜRSCHHAUSER Bioch. Z. 26, 20.	REIGNAULT-REISET (8stündige Versuche)	Flaschenkind Sim.	6	5010	gesund <i>fast absolute Ruhe</i>	Hunger	0,85		12,27	

Anmerkung: Δ Oberfl. ber. nach MEER (Faktor 11,9 f. d. Säugling),
 " " MEER-LISSAVER (Faktor 10,9),
 □ Oberfl. ber. nach VIERHOFF-MEER mit d. Faktor 12,3)
 nicht nach LISSAVER.

Calorienumsatz pro Quadratmeter Oberfläche bei gesunden Säuglingen. (Nach BAIRD, EDELSTEIN und HELLESSEN.)

Autoren	Methode	Alter	Gewicht	Zustand	Ernährung	Cal pro m ² Oberfl. u. pro 24 Std. nach MEER-JESSEAU	Cal pro m ² Oberfl. u. 24 Std. nach and. For- meln berechnet
SCHLOSSMANN u. MÜRCHHAUSER Biochem. Z. 26, 1910.	REINSAULT-REISET Durchschnitt aus 2 Ver- suchen von je 8 Stunden	Brustkind P. 5 Monate	4320	Gesundes aber mageres Kind. <i>amähernd abs.</i> Ruhe	Hunger	1000	859
SCHLOSSMANN u. MÜRCHHAUSER Biochem. Z. 56.	REINSAULT-REISET 22 Stunden	Flaschenkind Heinrich G. 5 Monate	4740	Fast absolute Ruhe	Hunger (48 Stunden)		903,5
SCHLOSSMANN u. MÜRCHHAUSER Biochem. Z. 56.	REINSAULT-REISET 3 Stunden	Flaschenkind Heinrich G. 5 1/2 Monate	5300	Fast absolute Ruhe	Hunger (48 Stunden)		887
SCHLOSSMANN u. MÜRCHHAUSER Biochem. Z. 56.	REINSAULT-REISET 3 Stunden	Flaschenkind Heinrich G. 5 1/2 Monate	5300	Fast absolute Ruhe	Hunger (72 Stunden)		792
RUBNER u. HETBNER Z. Biol. 36	PETTESKOFER-VOIT 6 tag. Versuch	Brustkind J. 2 Monate	5235	Gesund, <i>ruhig</i>	600 g Frauennmilch	1132	1006
RUBNER u. HETBNER Z. exper. Path. u. Ther. 1.	PETTESKOFER-VOIT 3 tag. Versuch (2. 4. Tag)	Brustkind C. 5 1/2 Monate	9600	Gesund, <i>unruhig</i>	1260 g Frauennmilch	1400	1219
HOWLAND Happesbyes Z. 74, 1 (1911).	ATWATER-ROSA- BENEDICT 3 stund. Versuche unter Subtraktion der Wach- perioden	1. Flaschenkind 3 Monate 2. Flaschenkind 7 Monate	4770 4320	Gesund, <i>im Schlaf</i> Klein aber gesund, <i>im Schlaf</i>	1 1/2 Milch mit 5% Milch-Z. 3 1/2 Milch + 8% Milch-Z.	1128 1314	729 1097
RUBNER u. HETBNER Z. Biol. 34.	PETTESKOFER-VOIT 7 tag. Versuch	Flaschenkind M. 7 1/2 Monate	7636	Gesund, <i>ruhig</i>	990 Vollmilch 3% Milch-Z.	1500	1286
NIEMANN, J. Versuch Jb. Kinderheilk. 74, 1 (1911).	PETTESKOFER-VOIT Mittel aus 7 Tagen	Flaschenkind Th. 4 Monate	5117	Gesund	800 Holl. Säug- lingsnahrung (Buttermilch)	1550	1347
NIEMANN, J. Versuch Jb. Kinderheilk. 74, 1 (1911).	PETTESKOFER-VOIT 6 Tage	Flaschenkind Hermann Th. (Versuch II) 5 Monate	5900	Ruhig	Magermilch mit 5% Rohrzucker + 2,5% Weizenmehl		1297
HELLESSEN	PETTESKOFER-VOIT 3 Tage	Flaschenkind Max G. (Versuch I) 5 1/2 Monate	6684	Ruhig	940 cm ³ Buttermilch mit 6% Rohrzucker + 1% Weizenmehl		1076
HELLESSEN	PETTESKOFER-VOIT 3 Tage	Flaschenkind Max G. (Versuch II) 6 Monate	6644	Ruhig	944 cm ³ Buttermilch mit 2,5% Butter + 1% Rohrzucker + 1% Weizenmehl		1171

Mindestumsatz von Säuglingen. (Nach BENEDICT und TALBOT.)

Kind	Geschlecht	Körper-		Alter	Wärmebildung		
		gewicht	länge		pro Tag Calorien	pro kg und Tag Calorien	pro m ² Oberfläche (LISSAUER) und Tag Calorien
		kg	cm				
M. D.	männl.	3,99	—	17 Tage	196	49	756
L. R. B.	weibl.	5,99	64	4 Mon.	331	55	973
A. S.	männl.	6,02	63?	3 „	305	51	888
E. F.	„	7,07	62	3 „	311	44	828
P. W.	„	7,11	64?	7 „	439	62	1147
H. T.	„	9,33	75?	5 1/2 „	420	45	912
E. G.	„	9,37	74	10 „	479	51	1046

Mindest-Wärmebildung von Kindern in 24 Stunden¹. (Nach MURLIN und HOOBLER.)

Kind	Geschlecht	Alter Monate	Körper- gewicht kg	Mindest-Wärmebildung pro Tag	
				pro kg Calorien	pro m ² Oberfläche (LISSAUER) Calorien
A. S.	männl.	2	5,7	50,0	863
W. L.	„	2	4,4	58,2	936
E. H.	„	2 1/2	4,7	63,0	1035
E. N.	„	3	4,1	61,5	960
M. M.	„	5 3/4	6,5	61,4	1115
C. M.	weibl.	10 1/2	9,4	61,8	1266
W. S.	männl.	11—12	9,4	60,5	1239

Schon aus diesen Zahlen erkennt man eine Grundumsatzsteigerung innerhalb des ersten Lebensjahres nicht nach Gewicht, sondern nach dem Alter. Noch mehr fällt das in der folgenden Tabelle auf:

Vergleich der Wärmeproduktion bei Kindern mit gleichem Körpergewicht und Länge, aber ungleichem Alter. (BENEDICT und TALBOT.)

Kind	Gewicht kg	Länge cm	Alter	Wärmeproduktion		
				pro Tag	pro kg und Tag	pro m ² und Tag
A. L.	3,18	53	4 Monate	226	71	876
J. V.	3,38	53	8 1/2 „	297	88	1108
E. N.	5,40	66	6 „	353	66	962
D. M.	5,18	66	11 „	369	71	1034
M. M.	5,47	62	4 1/2 „	285	52	770
J. M.	5,63	62	8 „	467	83	1239
D. Q.	5,28	62	4 1/2 „	305	57	846
J. P.	5,45	63	7 „	387	70	1039
M. M.	5,47	62	4 1/2 „	285	52	770
J. P.	5,45	63	7 „	387	70	1039
D. Q.	5,28	62	4 1/2 „	305	57	846
J. M.	5,63	62	8 „	467	83	1239
L. R. B.	5,99	64	4 „	331	55	844
F. K.	5,71	65	7 „	381	67	1003
H. T.	9,33	75	5 1/2 „	420	45	797
E. G.	9,37	74	10 „	479	51	907

¹ MURLIN und HOOBLER: Zitiert auf S. 181.

Author	Methodik	Kind	Alter	Gewicht	Zustand	Ernährung	(O ₂) pro kg und h	(CO ₂) pro qm und h	H ₂ O
REISER u. HÄHNEL Z. Kinderheilk. 38	PETERSKOFFER-VOR- T	Kind P. Tag 1-4	3½ Mon.	3000	Atrophisch	950 g Halbmilch mit Milchzucker	1,465	2,302	17,11 △ 23,9
HAWLAND H. p. p. s. d. s. Z. 74, 1 (1911)	ATWATER ROSA- BENEDICT	3. Kind	6 Mon.	3000	Sehr atrophisch im Schlaf	2½ Milch mit 5% Milchzucker	1,08	—	12,97
NITMANN Z. Kinderheilk. 74, 163 (1911)	PETERSKOFFER-VOR- T (mittel aus 6 Tagen)	Kind Th. IV. Versuch 12.-17. Tage	9 Mon.	6000	Untergewichtig in Reparation, 6 Wochen nach schwerer Ernähr- störung gute Zunahme	1000 g Vollmilch	1,2	1,47	18,3 △ 22,4 21,17 ○
BÄNNER-EDELSTEIN Z. Kinderheilk. 12, 15 1905)	PETERSKOFFER-VOR- T. (4 tag.) Periode I. (1-4. Tag) III. (4 tag.) Periode II. (5-12. Tag) Mittel aus I. und III.	Kind V. zwei 4tägige Perioden innerhalb von 12 Tagen	8 Mon.	5122	atrophisch, mangelhafte Zunahme	980 g 2/3 Milch mit 5% Soxh- lets-Nährzucker	1,23	1,55	20,31 ○ 26,06
SCHLOSSMANN Z. Kinderheilk. 5, 227 (1913)	REINSAUER-REISER I. 2 Uhr 45 Min. Dauer II. 21½ Uhr III. 21½ „ IV. 3 „ V. 2 „ VI. 3 „ VII. 3 „ VIII. 3 „ IX. 3 „ X. 3 „	Kind H.	22 Mon.	6940	Atrophie	Hunger	1,26	1,73	21,23 ○ 29,15
							1,24	1,64	20,77 ○ 27,6
							—	—	14,5
			23 Mon.	7500	„	„	—	—	16,6 ⊕
		„	23 „	8000	„	„	—	—	16,18
		„	25 „	9720	„	„	—	—	12,66
		„	25 „	9720	„	„	—	—	13,35 ⊕
		M. J.	176 Tage	2920	„	„	—	—	9,87 ⊕
		„	214 „	3450	„	„	—	—	14,53 ⊕
		T. M.	206 „	3385	„	„	—	—	14,69 ⊕
		„	225 „	3980	„	„	—	—	15,21 ⊕
		J. R.	303 „	7420	„	„	—	—	14,17 ⊕
		A. K.	6 Mon.	3000	Atrophie in Reparation	Brust und Buttermilch	1,46	3,79	17,6 △ 45,7
							1,43	4,67	17,4 △ 56,6
		G. Sch.	6 Mon.	3000	„	1/3 Milch	1,48	1,43	18,5 △ 17,9

○ Oberflächliche Ber. nach MEEB-LISSAUER. (Faktor 10,3.)
△ nicht nach LISSAUER.○ Oberflächliche Ber. nach MEEB. (Faktor 11,9.)
△ nicht nach LISSAUER. (Faktor 12,3.)

Calorienumsatz pro Quadratmeter Oberfläche bei nicht normalen Säuglingen. (Nach BAHRDT und EDELSTEIN.)

Autoren	Methodik	Alter	Gewicht	Zustand	Ernährung	Oberfläche nach MEER-LISSAUER	Cal pro qm Oberfläche und 24 St. nach MEER-LISSAUER	Cal pro qm Oberfläche und 24 St. nach anderen Oberflächen
RUBNER u. HEUBNER Z. Biol. 33.	PETTENKOFER-VOIT	Künstl. genährtes Kind P. 1.-4. Tag 3,5 Monate	3000	Atrophisch	950 g Halbmilch mit Milch-Z.	0,2143 (nach anderer Berechnung 0,2450)	1292	1090
HOWLAND Hoppe-Seylers Z. 47, 1 (1911).	ATWATER-ROSA-BENEDICT	3. Flaschenkind 6 Monate	3000	Sehr atrophisch im Schlaf	$\frac{2}{5}$ Milch mit $\frac{3}{5}$ % Milch-Z.	0,2143	884	737
NIEMANN Jb. Kinderheilk. 74. 663 (1911).	PETTENKOFER-VOIT Mittel aus 6 Tagen	Kind Th. IV. Versuch 12.-17. Tag 9 Monate	6000	Untergewichtiges Kind, Reparation. 6 Wochen nach schwerer Ernährungsstörung gute Zunahme	1000 g Vollmilch	0,3401 (0,3929)	1667	1443
BAHRDT-EDELSTEIN	PETTENKOFER-VOIT I. (4 tägige) Periode 1.-4. Tag III. (4 tägige) Periode 9.-12. Tag Mittel aus I und III	Flaschenkind V. 8 Monate zwei 4 tägige Perioden innerhalb 12 Tagen	5122 5137 5127	Atrophisches Kind mangelhafte Zunahme	980 g $\frac{2}{3}$ Milch mit 5 % Soxhletnährzucker	0,305	1701 1721 1711	

Die Vergleichszahlen scheinen auch hier auf den ersten Blick dafür zu sprechen, daß der Umsatz bei älteren Säuglingen höher ist als bei jüngeren, unabhängig von Länge und Gewicht, doch ist zu bedenken, daß es sich hier nicht durchweg um normale Kinder handelt. H. T. ist sicher übermäßig an Gewicht und Länge entwickelt, L. R. B. ist normal, die übrigen Kinder sind Dystrophien oder Atrophien. Aus den Ergebnissen der älteren Versuche an atrophischen Kindern geht die Altersabhängigkeit der Wärmeproduktion vom Alter nicht hervor, doch ist hierbei wiederum zu bedenken, daß es sich entweder nicht um Grundumsatzwerte handelt, sondern wie bei SCHLOSSMANN um Atrophien im Reparationsstadium, in dem der Ansatz nicht nur von der aktiven, sondern auch von der in aktiven Körpermasse bedingt ist. Protoplasman Neubildung und Oberflächenänderung

sind dabei ganz besonders kompliziert. In den Tabellen auf den S. 185 und 186 sind die an ernährungsgestörten Kindern von älteren Autoren gemachten Versuche vereinigt.

An ernährungsgestörten Kindern sind auch von FLEMING, TALBOT, MURLIN und HOOBLER, HOWLAND, BLUNT, NELSON und OLESON Respirationsversuche gemacht worden. Veränderungen gegenüber normalen Säuglingen wurden erst bei einem Gewichtsverlust von 20% oder mehr festgestellt. Je weiter unter dem Normalgewicht, um so höher ist der Stoffwechsel pro Kilogramm Körpergewicht. Die Fälle höchstgradiger Atrophie zeigen auch den höchsten Calorienverbrauch. Auch in bezug auf die Körperoberflächeneinheit ist der Stoffwechsel dieser Kinder hoch. Eine Erklärung dieses Verhaltens sehen die Autoren in dem Fettschwund der Kranken, durch den das aktive Protoplasma relativ zum Gesamtkörpergewicht zunimmt. Wie aber schon oben ausgeführt, sind die Verhältnisse bei den Ernährungsstörungen (z. B. glatte Oberfläche des normalen, Faltenbildung beim atrophischen Säugling) so kompliziert, daß alle Schlüsse nur mit äußerster Vorsicht zu ziehen sind.

Über den Grundumsatz des *Neugeborenen* liegt in der älteren Literatur nur der Versuch von BIRK und EDELSTEIN (s. Tabelle) vor.

Amerikanische Autoren haben die Bestimmungen bei über 100 Neugeborenen gemacht, deren Resultat in der folgenden graphischen Darstellung wiedergegeben ist.

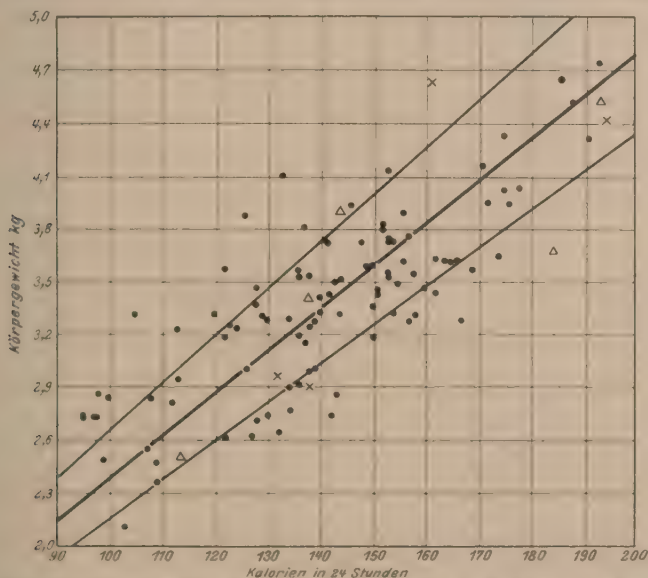
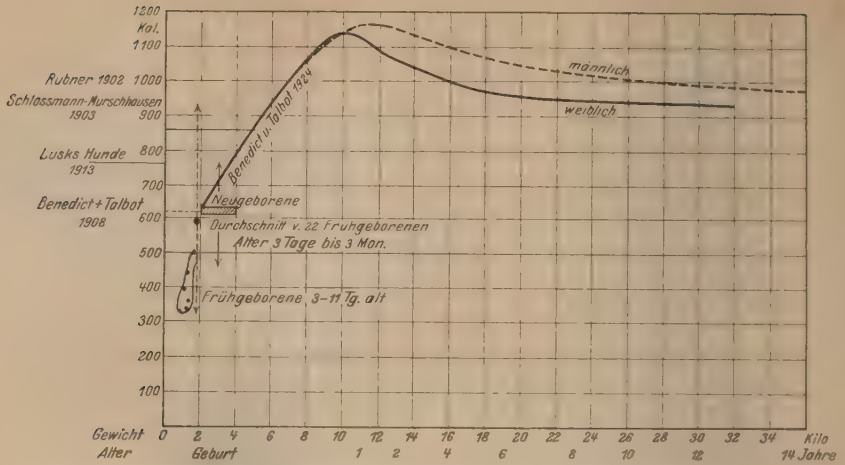


Abb. 5. Mindestwärmebildung beim Neugeborenen in 24 Stunden im Verhältnis zum Körpergewicht.

• BENEDICT und TALBOT, × BAILEY und MURLIN, △ HASSELBALCH.

Hier ist eine Steigerung des Grundumsatzes mit fortschreitender Körperentwicklung erkennbar, die in der folgenden, auf die Oberfläche bezogenen Darstellung noch deutlicher wird. Wir sehen auch den auffallend niedrigen Umsatz der *Frühgeburten*, den TALBOT mit der mangelhaften Entwicklung ihres aktiven Protoplasmas erklärt (s. S. 169). Der Unterschied des Grundumsatzes von Frühgeburten und Atrophien, die doch klinisch Ähnlichkeiten aufweisen, ist bemerkenswert und nicht befriedigend zu erklären.



Der Gesamtcalorienumsatz im Laufe von 24 Stunden ist von TALBOT an zwei normalen Säuglingen untersucht worden. Abgesehen von den für die Fütterung notwendigen Unterbrechungen wurden die Beobachtungen ohne Pause durchgeführt; in einem Falle während 22 Stunden und 31 Minuten, im anderen während 23 Stunden und 10 Minuten:

24-Stunden-Stoffwechsel beim normalen Säugling. (Nach TALBOT).

	Fall E. L.		Fall E. S.	
	Gesamt-Calorien	Zunahme %	Gesamt-Calorien	Zunahme %
Grundstoffwechsel	285		338	
24-Stunden-Stoffwechsel	372	30	404	20
Maximumstoffwechsel für eine Periode von 1/2 Stunde	428	50	487	43

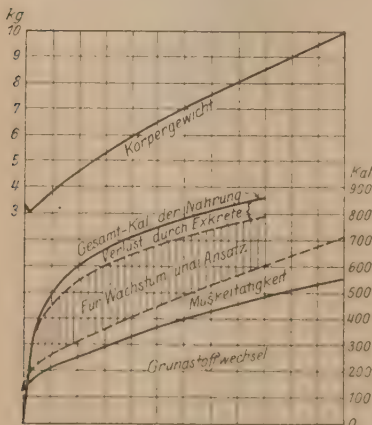


Abb. 7. Stoffwechsel im ersten Lebensjahr.

Man sieht hier die Wärmebildung sowohl während der Ruhe als auch während der Tätigkeit; die für die Nahrungsaufnahme notwendige Arbeitsleistung zu bestimmen, ist beim Mangel einer dafür geeigneten Methodik bisher nicht möglich.

Einen Überblick für die Stoffwechselverhältnisse des Säuglings nach den amerikanischen Untersuchungen gibt nebenstehendes, von TALBOT aufgestelltes Schema.

Der Verbrauch der Muskeltätigkeit wird auf etwa 25% des Grundumsatzes geschätzt, der Wachstumsbedarf mit 3 Monaten auf etwa 36%, mit 6 Monaten auf etwa 26%, mit 9 Monaten auf etwa 21% der Nahrungszufuhr.

Grundumsatz jenseits des Säuglingsalters.

Für das ältere Kind jenseits des Säuglingsalters bis zur Pubertät liegen eine Reihe von Versuchen vor, von denen einige hier erwähnt werden sollen. MAGNUS-LEVY und FALK¹ haben ihre Untersuchungen unter streng basalen Bedingungen — Muskelruhe und leerer Magen — angestellt und folgende Werte für den Grundumsatz erhalten:

Grundumsatz bei Knaben und Mädchen.

(Nach MAGNUS-LEVY und FALK).

Alter	Gewicht	Länge	Körper- oberfläche	Grundumsatz		
				Gesamt für 24 St. Calorien	pro kg für 24 St. Calorien	pro qm für 1 St. Calorien
Jahre	kg	cm	qm			
Knaben						
2 ¹ / ₂	11,5	—	—	782	68,0	—
6	14,5	110	—	926	63,9	—
6	18,4	110	—	970	52,7	—
7	19,2	112	—	1067	55,6	—
7	20,8	110	0,79	1153	55,4	60,8
9	21,8	115	0,83	1036	47,5	52,0
10	30,6	131	1,05	1338	43,7	53,1
11	26,5	129	0,98	1151	43,4	48,9
14	36,1	142	1,20	1310	36,3	45,5
14	36,8	142	1,21	1285	34,9	44,3
14	43,0	149	1,34	1525	35,5	47,4
Mädchen						
6 ¹ / ₂	18,2	—	—	936	51,4	—
7	15,3	107	—	866	56,6	—
11	35,0	141	1,17	1313	37,5	46,8
11	42,0	149	1,32	1459	34,7	46,0
12	24,0	129	0,94	962	40,1	42,6
12	25,2	128	0,95	938	37,2	41,1
12	40,2	145	1,27	1362	33,9	44,7
13	31,0	138	1,10	1217	39,3	46,1
14	35,5	143	1,19	1299	36,6	45,5

Obwohl es sich um Individuen handelt, die zwar gleich alt, aber sehr verschieden entwickelt sind, kann doch ein Unterschied der verschiedenen Werte insbesondere bei den Knaben festgestellt werden in dem Sinne, daß der Grundumsatz auf den Quadratmeter Körperoberfläche berechnet, mit steigendem Alter fällt.

Noch instruktiver ist folgende Tabelle derselben Forscher, die als Vergleichszahl den Sauerstoffverbrauch des Erwachsenen pro Quadratmeter Oberfläche gleich 100 setzt und einen von 60 auf 19% absinkenden Mehrverbrauch mit zunehmendem Alter zeigt.

¹ MAGNUS-LEVY u. FALK: Pflügers Arch., Physiol. Abtlg. Supplementband 1899. 314.

Werte für den O₂-Verbrauch in Erh. (A. MAGNUS-LEVY und E. FALK.)

Nummer (Knaben)	Nummer (Mädchen)	Gewicht	Alter	Länge	Verbrauch an O ₂		ccm O ₂ pro kg	Relationszahlen des O ₂ für Kinder und Erwachsene bei Berechnung			
								auf 1 kg Gewicht		auf 1 qm Oberfläche	
		kg	Jahre	cm	Knaben ccm	Mädchen ccm		Knaben	Mädchen	Knaben	Mädchen
1		11,5	2 ¹ / ₂	?	112,2		9,76	285		160	
2		14,5	6	110	133,6		9,21	269		163	
	1	15,3	7	107		125,1	8,19		218		135
3		18,4	6	110	139,9		7,61	223		145	
	2	18,2	6 ¹ / ₂			135,0	7,42		196		130
4		19,2	7	112	152,2		7,93	232		154	
5		20,8	7	110	165,7		7,97	233		159	
6		21,8	9	115	148,0		6,79	199		137	
	3	24,0	12	129		135,2	5,63		149		108
	4	25,2	12	128		135,0	5,36		142		105
7		26,5	11	129	165,5		6,24	183		137	
8		30,6	10	131	192,0		6,28	184		142	
	5	31,0	13	138		171,7	5,54		146		116
	6	35,0	11	141		187,6	5,36		142		117
	7	35,5	14	143	—	187,4	5,28	—	139	—	116
		36,1	14	142	188,1	—	5,21	152	—	125	
10		36,8	14	141,5	184,3	—	5,01	146	—	121	
11		39,3	16	149	194,4	—	4,94	144	—	122	—
	8	40,2	12	—	—	197,6	4,91	—	130	—	113
12		40,0	17	154	198,0	—	4,95	145	—	123	—
	9	42,0	11	149	—	211,0	5,02	—	133	—	117
13		43,0	14	149	220,4	—	5,13	150	—	130	—
14		44,3	17	154	212,7	—	4,80	140	—	123	—
15		57,5	16	160	235,6	—	4,10	120	—	114	—
16		57,5	16	170	242,2	—	4,21	123	—	119	—
Erwachsene:											
a		66,7	22—43	165	227,9		3,41	100	—	100	—
	b	61,7	20—28	160	—	234,1	3,79	—	100	—	100

OLIN hat aus ihnen sowie den Versuchen von SONDEN und TIGERSTEDT und von MAGNUS-LEVY und FALK die Kohlenstoffabgabe zusammengestellt.

Zu beachten ist, daß SONDEN und TIGERSTEDT keine Ruhewerte bestimmt haben, da ihre Untersuchungen anderen Zwecken dienten:

Kohlenstoffabgabe in Gramm pro Quadratmeter und 2 Stunden. (Nach OLIN.)

Knaben im Alter von Jahren	SONDEN und TIGERSTEDT	MAGNUS-LEVY und FALK	OLIN
18	—	—	8,5
17	13,2	7,8	8,7
16	—	6,8	9,1
15	12,8	—	9,1
14	14,6	7,2	9,1
13	15,0	—	9,2
12	14,4	—	9,7
11	15,0	8,0	10,1
10	15,4	8,6	9,8

Die pro Quadratmeter Körperoberfläche abgegebene Kohlenstoffmenge nimmt bei zunehmendem Alter ab und ist im Verhältnis zum Stoffwechsel des im gleichen körperlichen Zustande sich befindlichen erwachsenen Mannes um so größer, je jünger der Knabe ist. OLIN schließt, daß bei wachsenden Knaben

die Größe des Stoffwechsels nicht allein durch die Größe der Körperoberfläche bestimmt wird, sondern auch in einem gewissen Grade vom Lebensalter an und für sich abhängig ist, was TIGERSTEDT auch für Mädchen behauptet.

BAUMGARDT und STEUBER¹ fanden bei 3 Knaben, die allerdings untergewichtig und in ihrer Entwicklung zurückgeblieben waren, in völliger Ruhe (Schlaf) folgende, um ca. 100 Cal unter der Wärmebildungskonstante liegende Werte.

Werte für den Erhaltungsumsatz älterer Kinder von BAUMGARDT-STEUBER.

Gruppe	Namen der Kinder	Lebensalter	Ge- wicht kg	Ober- fläche qm	ccm in der Minute				Energieverbr. in 24 Stunden(Cal)				Respirat.- Quotient
					CO ₂ -Produktion pro		O ₂ -Verbrauch pro		Ges. pro		Ober- fläche pro		
					Ges- wicht kg	Ober- fläche qm	Ges- wicht kg	Ober- fläche qm	Ges- wicht kg	Ober- fläche qm	Ges- wicht kg	Ober- fläche qm	
I	Artur	11 J. 1 Mon.	24,75	1,02	7,0	171,0	7,3	178,7	36,5	892,8	0,960		
	Willi	12 J. 8 Mon.	25,99	1,05									
Versuch 2 vom 6. 2.—7. 2. 1919													
	Artur				6,7	163,6	7,7	186,1	37,3	911,6	0,880		
	Willi												
II	Artur	11 J. 2 Mon.	25,39	1,037	7,2	177,0	7,5	185,1	37,5	925,0	0,960		
	Alfons	12 J. 11 Mon.	26,77	1,076									
Versuch 4 vom 26. 3.—27. 3. 1919													
	Artur				7,3	180,1	7,3	179,1	36,6	904,0	1,005		
	Alfons												
III	Artur	11 J. 3 Mon.	26,04	1,056	6,5	162,1	7,3	180,6	35,9	889,0	0,898		
	Alfons	13 J. 0 Mon.	26,85	1,078									
Versuch 6 vom 16. 4.—17. 4. 1919													
	Artur	—	—	—	7,65	189,6	7,94	196,7	39,7	983,0	0,960		
	Alfons												
IV	Artur	11 J. 5 Mon.	26,87	1,079	6,7	167,5	7,6	191,0	37,4	936,5	0,878		
	Alfons	13 J. 2 Mon.	27,00	1,087									
Versuch 8 vom 13. 6.—14. 6. 1919													
	Artur				6,6	164,8	7,3	183,5	36,0	902,9	0,898		
	Alfons												
Durchschnitt:					171,96		185,1		918,1				

W. KLEIN, ERICH MÜLLER und MARIA STEUBER² haben 2 Untersuchungsreihen veröffentlicht. Einmal haben sie bei 8jährigen Knaben bei Ruhe und dann bei Ruhe und Nüchternheit den gleichen Energieumsatz gefunden. Der Mehrumsatz an Energie durch ein leichtes, 1½ Stunden vor Versuchsbeginn verabreichtes Abendbrot war bis zum Versuch abgeklungen. Die Versuche kommen also dem wahren Grundumsatz sehr nahe. Er betrug unter Zugrundelegung des MEER-Faktors 1033,8 Cal, des LISSAUER-Faktors 1123,9 Cal pro Quadratmeter Körperoberfläche und 44,52 Cal pro Kilogramm Körpergewicht im Mittel aller 8 Versuche. Die Einzelwerte schwanken zwischen 1006,6 und

¹ BAUMGARDT u. STEUBER: Biochem. Z. **111**, 83 (1920).

² Siehe S. 181.

1074,9 bzw. 1094,4 und 1168,7. Die 2. Versuchsreihe betraf 12 Knaben von 8–11 Jahren und ergab nahezu dieselben Mittelwerte: beide Male also höhere Werte als BAUMGARDT und STEUBER bei derselben Technik erhielten. Trägt

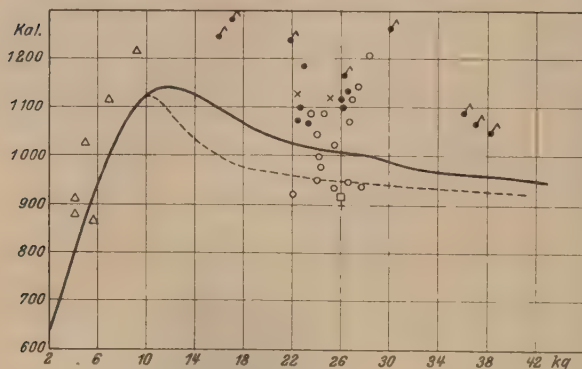


Abb. 8. Calorien pro Quadratmeter Oberfläche bezogen auf Gewicht.

○ Einzelwerte BENEDICT. ● Einzelwerte KLEIN, MÜLLER, STEUBER.
 × Mittelwerte dieselben. □ Mittelwerte BAUMGARDT und STEUBER.
 △ Einzelwerte MURLIN und HOOBLER. ▽ Einzelwerte MAGNUS-LEVY u. FALK.
 ——— Durchschnitt für Knaben. - - - - - Durchschnitt für Mädchen.

man nun in die von W. KLEIN, MÜLLER und STEUBER zusammengestellte Kurve auch noch die Mittelwerte von BAUMGARDT und STEUBER ein, so ergibt sich doch kein so wesentlicher Unterschied gegen BENEDICT, als die erstgenannten drei Autoren meinen.

Außerdem wird beim Kinde durch die den Hunger begleitende Acidosis der Umsatz erhöht (BENEDICT und TALBOT).

Weiter ist bei der Frage der Nahrungswirkung zu beachten, daß außer den angegebenen Einflüssen noch die Art der Fütterung selber, die verschieden lange Zeit, die die Kinder für die Nahrungsaufnahme brauchen, und andere Faktoren in Betracht kommen.

Die aus den Laboratorien von BENEDICT und von LUSK hervorgegangenen Arbeiten sind im größten Ausmaße vorgenommen worden. Die ausführlichen

Veröffentlichungen des CARNEGIE-Institutes zeugen von der Menge und der Exaktheit der Versuche, die entweder an einem Kinde in verschiedenen Lebensperioden oder an vielen Kindern einer Periode ausgeführt wurden. Sie benutzten den unten skizzierten Respirationsapparat, der sowohl CO_2 - als auch O_2 -Bestimmungen erlaubt und so konstruiert ist, daß man indirekt sowohl für lange Perioden wie auch für kurze Zeiten die Wärmeproduktion messen kann.

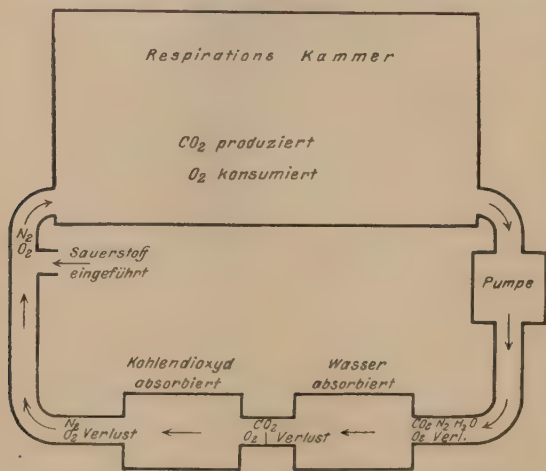


Abb. 9. Schematische Skizze des Respirationsapparates von BENEDICT.

Die Bestimmung des Stoffwechsels für kurze Perioden ist bei Säuglingen und Kindern besonders wichtig, bei denen Zeiten absoluter Ruhe selten länger als zwei Stunden hintereinander andauern, außer in der Nacht während des Schlafes. Die Zahlen

für den Grundstoffwechsel des Säuglings sind daher nicht den Messungen während des „postabortiven“ Zustandes, sondern Messungen während des Schlafes entnommen. Mit Maskenapparaten zu arbeiten, lehnen BENEDICT und TALBOT bei jungen Kindern aus verschiedenen Gründen ab. CIST¹ hat durch geringfügige Änderungen an seiner Respirationsmaske ganz verschiedene Untersuchungsergebnisse erhalten, so daß die Ergebnisse seiner beiden Arbeiten nicht verwertbar sind.

An den amerikanischen Kammern sind Vorrichtungen angebracht, die nicht nur jede Bewegung des Kindes, sondern auch die Atmung und Pulsfrequenz

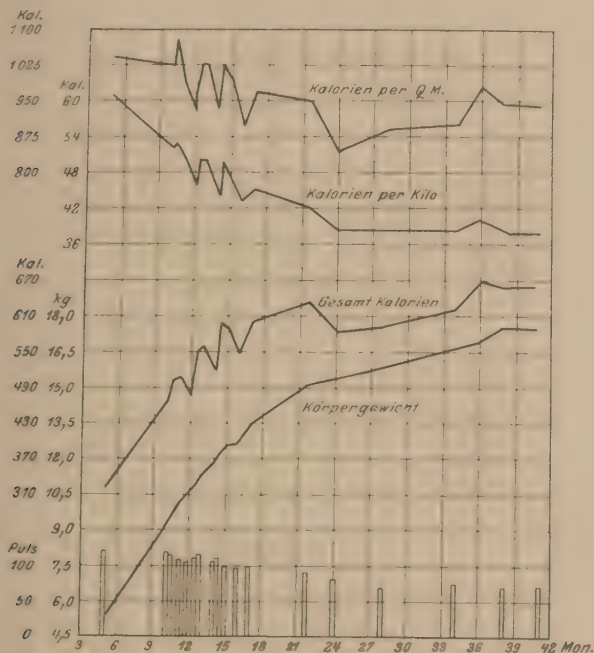


Abb. 10. Grundumsatz, Körpergewicht und Pulszahl für 24 Stunden.

automatisch-graphisch anzeigen, die den Veränderungen des Ruhezustandes und somit auch der Erhöhung des Grundumsatzes entsprechend sich verändern. Jedes Experiment besteht aus einer Vorperiode, deren Dauer von der Zeit abhängig ist, die das Kind zum Einschlafen braucht, und mindestens zwei halbstündigen Hauptperioden. Von HOWLAND wurde durch Vergleich mit direkter Calorimetrie eine Genauigkeit der indirekten Methode innerhalb 3% festgestellt.

Als Versuchskinder für die Grundstoffwechselbestimmungen dienten gesunde Säuglinge, meist Brustkinder, und gesunde Schulkinder; im ganzen wurden etwa 1000 Versuche an 400 Kindern gemacht. Da durch die großzügige Organisation eine über Jahre sich erstreckende Beobachtung einzelner Kinder möglich war, konnten einzelne Kinder immer wieder untersucht und die Ergebnisse kurvenmäßig wiedergegeben werden. Als Beispiel diene die oben in Abb. 8 angegebene Kurve.

¹ CIST: Riv. Clin. pediatr. 22 und 23 (1924).

Bei allen normalen Kindern stieg das Körpergewicht mit dem Alter normal an, und parallel damit ging die Zunahme der Gesamcalorienzahlen, wie die folgende Abbildung zeigt:

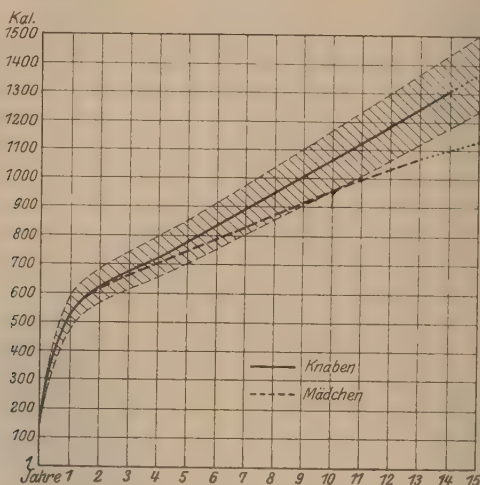


Abb. 11. Gesamt-Cal. in bezug auf das Alter.

Einen ähnlichen Verlauf zeigt die Kurve, die den Gewichtsanstieg und die Calorienproduktion vergleicht.

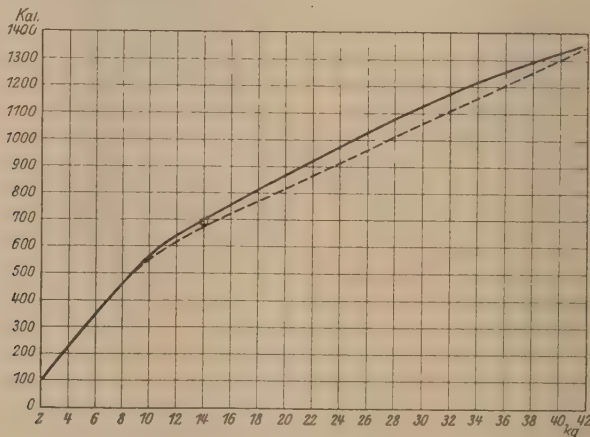


Abb. 12. Gesamt-Cal. in bezug auf das Gewicht.

GÖTTCHE¹ fand bei seinen Versuchen an 12 Knaben und 14 Mädchen zwischen $3\frac{1}{2}$ und 13 Jahren trotz anderer Apparatur (KROGH) eine vorzügliche Übereinstimmung mit den Werten der Kurve in 75% seiner Fälle. Die Wärmeproduktion pro Kilogramm Körpergewicht in bezug auf das Alter ist bei mageren Individuen größer als bei fetten. So erklären auch BENEDICT und TALBOT die große Streuung

¹ GÖTTCHE: Mschr. Kinderheilk. **32**, 22 (1926).

der Säuglingsversuche damit, daß die mageren Säuglinge mit ihrem relativ hohen Stoffwechsel über der Durchschnittskurve, die fetten mit dem relativ niedrigen Stoffwechsel unter ihr verzeichnet sind. Von den 3 Linien der Kurve ist die mittlere der Durchschnitt, die beiden anderen zeigen die noch als normal geltenden Werte von $\pm 10\%$ an.

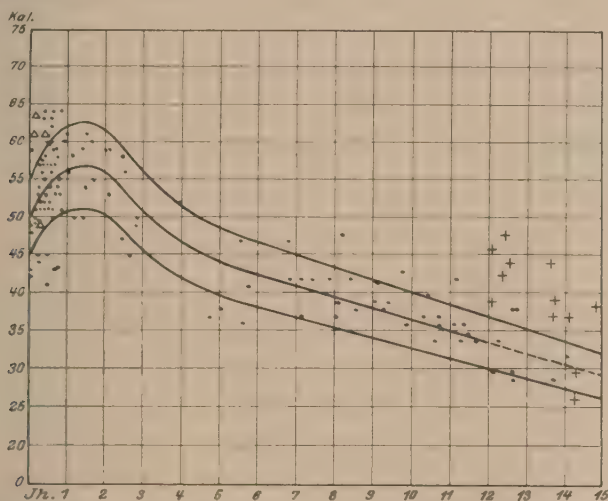


Abb. 13. Calorien pro Kilogramm Körpergewicht und 24 Stunden in bezug auf das Alter (Knaben).
BENEDICT und TALBOT. $\times$ DU BOIS. Δ MURLIN und HOOBLER.

Auf der Kurve zeigt sich eine Zunahme der Wärmeproduktion pro Kilogramm Körpergewicht bis zum Ende des ersten Lebensjahres, worauf die Kurve

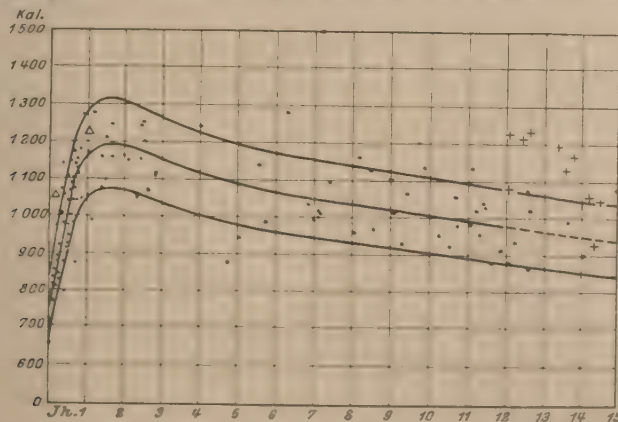


Abb. 14. Calorien pro Quadratmeter Körperoberfläche und 24 Stunden in bezug auf das Alter Knaben.
• BENEDICT und TALBOT. $\times$ DU BOIS. Δ MURLIN und HOOBLER.

mit einer gewissen Regelmäßigkeit wieder sinkt. Den steilen Abfall während des dritten Lebensjahres, der bei Mädchen noch deutlicher ist, erklären BENEDICT und TALBOT damit, daß nach dem zweiten Lebensjahr der Stoffwechsel

versuch beim Fasten vorgenommen werden konnte und die stimulierende Wirkung der Nahrungsaufnahme wegfiel, während die Säuglinge kurz vor der Überführung in den Respirationsapparat gefüttert wurden. Aus dieser Deutung ist auch wieder die Schwierigkeit der gesamten Versuchsanordnung ersichtlich: immer wieder kämpft das unregelmäßige Individuum mit dem regelmäßigen Apparat.

Auf den Quadratmeter Körperoberfläche gemessen, steigt die Wärmeproduktion während der ersten 18 Lebensmonate bei Knaben, während der ersten 16 Monate bei Mädchen, bis zu einem Maximum an, das ca. 300 Cal über dem Werte des Erwachsenen liegt. Dann beginnt ein langsames, allmähliches Absinken, so daß mit 15 Jahren bei Knaben, mit 12 Jahren bei Mädchen ungefähr der konstante Wert für das spätere Leben erreicht ist.

AUB und DUBOIS und ebenso JANET-NOBÉCOURT¹ haben höhere Werte erhalten, der Gipfel ist erst mit 5 Jahren erreicht.

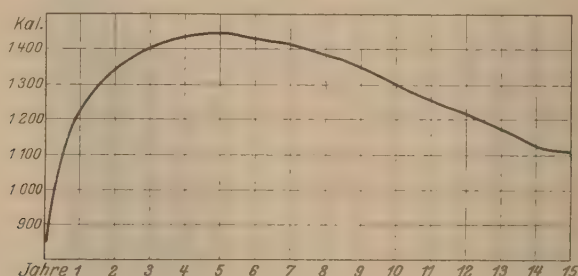


Abb. 15. Grundumsatz pro Quadratmeter Körperoberfläche und 24 Stunden in bezug auf das Alter. (Nach JANET.)

Hier scheint einerseits die Versuchsmethode, andererseits das Fehlen streng basaler Bedingungen zu der Erhöhung beizutragen. Wie schon oben erwähnt, hat

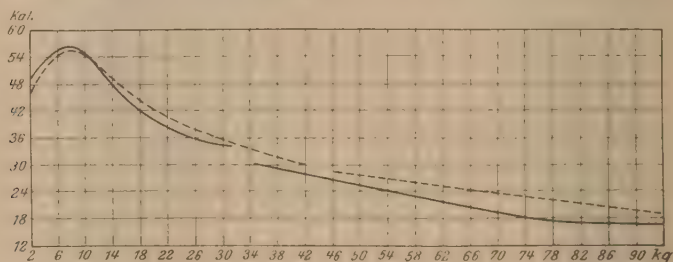


Abb. 16. Basale Wärmeproduktion pro Kilogramm Körpergewicht und 24 Stunden in bezug auf das gesamte Körpergewicht.
— Weibliches Geschlecht. ---- männliches Geschlecht.

Cist durch Veränderungen an seiner Versuchsmaske abweichende Werte erhalten und NOBÉCOURT² reduziert in jüngster Zeit seine alten Werte. Der Unterschied der Geschlechter geht nach BENEDICT und TALBOT aus den Kurven (Abb. 16 u. 17) hervor.

¹ JANET: Thèse de Paris 1922.

² NOBÉCOURT, JANET u. LEBÉC: Paris méd. 16, 363—371 (1926).

Das männliche Geschlecht hat einen höheren Stoffwechsel als das weibliche. TALBOT erklärt diese Beobachtung damit, daß die Mädchen weniger aktives Gewebe als die Knaben, aber mehr Fettgewebe haben. Geschlechtsunterschiede

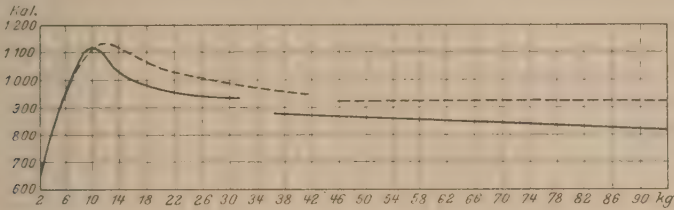


Abb. 17. Basale Wärmeproduktion pro Quadratmeter Körperoberfläche und 24 Stunden in bezug auf das gesamte Körpergewicht.
—— Weibliches Geschlecht. ---- Männliches Geschlecht.

sind auch sonst im Kindesalter vor der Pubertät deutlich festgestellt (GROSSER¹). Die objektive Deutung der Kurven von BENEDICT und TALBOT ist insofern nicht leicht, als Alter und Körpergewicht bei beiden Geschlechtern nicht parallel laufen, wie nachstehende Kurve zeigt, die nach den Zahlen von CAMERER-PIRQUET gezeichnet ist.

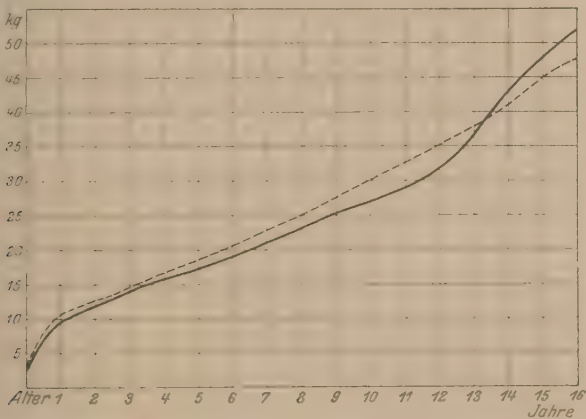


Abb. 18. Körpergewicht von Knaben ---- und Mädchen —— in bezug auf das Alter.
(Nach CAMERER-PIRQUET.)

Auf ihr zeigt sich, daß in der *Pubertätszeit* die bis dahin tiefere Linie der Mädchen die der Knaben kreuzt. Alter und Körpergewicht beider Geschlechter sind nicht vergleichbar. Aus diesem Grunde geben auch die Grundumsatzkurven für das Gewicht keine einwandfreien Zahlen für das Alter. Die Pubertät zeigt einen Einfluß auf den Energiewechsel bereits vor ihrem Beginn, den wir beim Mädchen mit dem Auftreten der ersten Menstruation genau, beim Knaben aber nur annähernd bestimmen können. DUBOIS, BENEDICT und TALBOT, PLAUT, LIEBESNY und GÖTTCHE haben den Energiewechsel dieser Altersperiode untersucht und sie in ihren Beziehungen zum endokrinen System ausgewertet. Der Stoffwechsel ist in dieser Zeit physiologisch gesteigert und nach GÖTTCHE ist gleichzeitig die spezifisch-dynamische Nahrungswirkung vermindert (Pubertäts-

¹ GROSSER, PAUL: Erg. inn. Med. 22, 211 (1922).

reaktion), so daß am Ende der Pubertät das Verhältnis des Grundumsatzes zur spezifisch-dynamischen Wirkung des Erwachsenen gefunden wird.

Über den Energiewechsel bei Ernährungsstörungen ist bereits oben berichtet. Von anderen Krankheiten sind besonders der Kretinismus, der Hyperthyreoidismus, Idiotien, Mongolismus, Zwergwuchs und Fettsucht untersucht und ähnliche Veränderungen wie beim Erwachsenen gefunden worden. Die Stoffwechselveränderungen scheinen hier von der Beteiligung des endokrinen Systems abhängig zu sein. Die Zusammenstellung von KOHN gibt eine Übersicht über die vorliegenden amerikanischen Arbeiten. Über die Wirkung des Nordseeklimas auf den Energiewechsel berichtet KESTNER¹.

Die Respirationsversuche am wachsenden Kinde haben besonders durch die intensiven und extensiven Untersuchungen in den letzten Jahren unsere Kenntnis von der Wissenschaft des Energiewechsels, besonders des Grundumsatzes, wesentlich bereichert. Ihre Anwendung auf praktisch-medizinische, ärztliche Fragen ist aber auch heute noch eng begrenzt (BEHRENDT). Das gilt besonders für Ernährungsfragen. Auch heute sind die Respirationsverhältnisse noch nicht für alle Funktionen des Säuglings bei Tag und bei Nacht restlos geklärt. Und selbst, wenn dies einmal erreicht würde, dann bleiben noch so viele Einflüsse der übrigen Stoffwechselverhältnisse zu berücksichtigen (physiologisch- und physikalisch-chemische Nahrungsverschiedenheiten, Vitaminbestand, konstitutionelle und konditionelle Eigenarten), daß Gaswechseluntersuchungen allein uns wohl nie praktische Dienste leisten werden. Das haben schon 1898 zwei so überragende Forscher, wie RUBNER und HEUBNER², klar erkannt:

„Eines aber sollte man mehr beherzigen, als dies vielfach geschieht, die Untersuchungen über die Respiration können für sich allein der praktischen Ernährungslehre nie als Basis dienen, so wertvoll sie manchmal für andere Aufgaben und namentlich für relative Messungen der Stoffwechselintensität sein können.“

¹ KESTNER und Mitarbeiter: Klin. Wschr. **2**, 2020 (1923).

² RUBNER u. HEUBNER: Z. Biol. **36**, 1 (1898).

Der Stoffwechsel bei psychischen Vorgängen.

Von

E. GRAFE

Würzburg.

Zusammenfassende Darstellungen.

ALLERS: Nervensystem und Stoffwechsel. Sammelreferat Z. Neur. **19**, 209, 321 (1920).
— GRAFE, E.: Pathologie und Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen S. 411. München: J. F. Bergmann 1923. — HEYER, G. K.: Das körperlich-seelische Zusammenwirken in den Lebensvorgängen. Grenzfragen des Nerven- und Seelenlebens, H. 121. München: J. F. Bergmann 1925.

Die Beantwortung der Frage, ob und in welcher Weise sich seelische Vorgänge in der somatischen Sphäre, speziell im Gesamtstoffwechsel auswirken, hat mancherlei Wandlungen durchgemacht, und noch vor 20 Jahren hätte kaum ein Herausgeber eines Handbuches, wie des vorliegenden, daran gedacht, diesem Probleme, dem man früher höchstens in der Psychologie einen Platz angewiesen hätte, ein eigenes Kapitel zu widmen. Die Ursache dafür lag einmal darin begründet, daß im Banne des Dogmas von der Unermüdbarkeit der Nervensubstanz dieser überhaupt kein nennenswerter Stoffwechsel zugeschrieben wurde und daß es dann wohl als Folge dieser Anschauung für ziemlich überflüssig gehalten wurde, dieser Frage noch besondere Untersuchungen zu widmen.

Erst die langsam sich durchsetzende Überzeugung von einem recht intensiven Stoffwechsel der nervösen Zentralorgane gaben den Impuls, Funktionszustände des Gehirns systematisch zu untersuchen. Daher seien einige einleitende Bemerkungen über die Intensität der Oxydationen im Gehirn vorausgeschickt.

I. Der Gesamtstoffwechsel des Gehirns.

Die außerordentlich starke Gefäßversorgung des Gehirns deutet schon von vornherein darauf hin, daß in diesem Organe sehr erhebliche Stoffumsätze vor sich gehen oder mindestens vor sich gehen können.

Der Blutgehalt des Gehirns an der Leiche ist allerdings nicht sehr groß. Beim Kaninchen finden sich hier nach RANKE¹ 1,4% des Gesamtblutes, obwohl dies Organ nur 0,7% der Gesamtkörpermasse ausmacht. Das Gehirn ist also relativ besser wie der übrige Körper mit Blut versorgt, nach SPERL² 1,2- bis 1,33mal so gut.

¹ RANKE: Die Blutverteilung und der Tätigkeitswechsel der Organe. Leipzig 1871.

² SPERL: De la repartition du sang circulant dans l'économie. Thèse Brüssel 1883.

Noch viel größer ist jedoch die Intensität der Blutversorgung, d. h. die Geschwindigkeit des Blutstroms. JENSEN¹ maß die pro 1 Min. 100 g Gehirns substanz versorgende Blutmenge zu 136 cem beim Kaninchen, zu 138 cem beim Hunde; fast genau so groß waren GAYDAS² Zahlen für den Hund (141 cem). Das Gehirn erhält also in 1 Minute fast das $1\frac{1}{2}$ -fache seines Volumens an Blut, eine Versorgung, die weit alle anderen Körperorgane übertrifft, selbst bei der Leber sind es nur ca. 50%. Für den Menschen wird von LANDERGREEN-TIGERSTEDT³ sogar die Angabe einer 10mal stärkeren Blutversorgung des Gehirns gegenüber der ruhenden Skelettmuskeln gemacht. Daß die Gehirnfunktionen nicht von den Pulsationen abhängen, sondern auch bei kontinuierlicher Blutdurchströmung beim Hunde aufrechterhalten bleiben, zeigte kürzlich TAKENAGA⁴ (unter ATZLER). Diese ziemlich übereinstimmenden Befunde konnten nur durch die Annahme eines sehr intensiven Gehirnstoffwechsels ihre Erklärung finden.

Die Versuche, dessen Größe im einzelnen festzustellen, stießen bei dem sehr subtilen Untersuchungsobjekt auf große Schwierigkeiten und konnten zum Teil nur indirekt geführt werden. Einfache Exstirpationsversuche, wie sie z. B. GOLTZ⁵ und HANNEMANN⁶ ausführten, oder Beobachtungen an einem großgehirnlosen Kinde von TALBOT⁷ führten hier nicht zum Ziele, wenn es auch von einem gewissen Interesse ist, daß in letzterem Falle die Wärmeproduktion mit 574 Cal pro Quadratmeter gegenüber 991 der Norm bei sonst gleichen Körperverhältnissen erheblich zurückblieb.

An isolierten Organen machten schon PAUL BERT, REGNARD u. a. Untersuchungen (Literatur bei BARCROFT⁸), aber wegen der damals fehlenden Asepsis haben sie keinerlei Anspruch auf Exaktheit.

Auch die Bestimmungen von BATELLI und STERN⁹ an Gehirnbrei, der in Blut oder isotonischen Salzlösungen suspendiert bei Körpertemperatur mit Sauerstoff geschüttelt wurde, ergaben wenig zuverlässige, sehr schwankende Ergebnisse, deren Durchschnittswert bei 27 cem O₂ pro Kilogramm und 1 Minute liegt.

Die ersten exakten Untersuchungen am überlebenden Froschrückenmark im modifizierten TRUNBERGschen Respirationsapparate stammen von WINTERSTEIN¹⁰ und seinen Mitarbeitern UNGER und HIRSCHBERG (Literatur bei WINTERSTEIN). In physiologischer Kochsalzlösung bei O₂-Sättigung waren die Werte ca. 3 cem O₂ pro 1 g und 1 Stunde, sie liegen ca. 2–3mal so hoch wie beim Gesamttier. Zu fast den gleichen Zahlen kam SCAFFIDI¹¹ und für den Warmblüter BASS¹², während USUI¹³ im BARCROFTschen Apparate Zahlen fand, die $1\frac{1}{2}$ – $1\frac{2}{3}$ mal tiefer lagen.

Die höchsten und daher zuverlässigsten Zahlen wurden mit der WARBURGschen Methode an dünnen maximal mit O₂ versorgten Gewebsschnitten gewonnen.

¹ JENSEN, P.: Pflügers Arch. **103**, 171 (1904).

² GAYDA: Arch. di Fisiol. **12**, 235 (1914).

³ LANDERGREEN-TIGERSTEDT: Lit. bei JENSEN.

⁴ TAKENAGA, K.: Pflügers Arch. **203**, 72 (1924).

⁵ GOLTZ: Pflügers Arch. **51**, 570 (1892).

⁶ HANNEMANN, K.: Biochem. Z. **53**, 80 (1914).

⁷ TALBOT, FR. O.: Arch. of Pediatr. **32**, 452 (1915).

⁸ BARCROFT, J.: Erg. Physiol. **7**, 699 (1908).

⁹ BATELLI u. STERN: Biochem. Z. **21**, 487 (1909). - Weitere Literatur bei LORWY in Oppenheims Handb. d. Biochem. 2. Aufl., **8**, 1 (1925).

¹⁰ WINTERSTEIN, H.: Münch. med. Wschr. **65**, 1312 (1918).

¹¹ SCAFFIDI, V.: Biochem. Z. **25**, 24 (1910).

¹² BASS: Z. Biol. **18**, 161 (1923).

¹³ USUI, R.: Pflügers Arch. **147**, 100 (1912).

WARBURG¹ und seine Mitarbeiter fanden hier für das Rattengehirn einen O_2 -Verbrauch pro 1 g Trockensubstanz und 1 Minute von 0,204 cem, für das Meerschweinchengehirn ist die entsprechende Zahl nach BALZER (zitiert bei GRAFE, REINWEIN und SINGER²) 0,12 cem. Die Werte sind annähernd die gleichen wie für die Leber, liegen unter den Zahlen für die Niere, über denen für die Muskel. Für die Beurteilung der Verhältnisse im lebenden Organismus ist mit diesen Zahlen auch nicht sehr viel gewonnen, da bei großen Tieren die Gewebsatmung mit der WARBURGSchen Methode erheblich höhere Werte ergibt als im Verande des lebenden Organismus (GRAFE, REINWEIN und SINGER²).

Direkte Bestimmungen von O_2 und CO_2 im zu- und abfließenden Blute des Gehirns, nahmen L. HILL und NARBARRO³ vor, sie fanden dabei für O_2 eine Abnahme von 3,42 Vol.-%, für CO_2 eine Zunahme von 3,88%, während für den Muskel 2–3mal höhere Werte gewonnen wurden. Da die Durchblutungsgröße nicht angegeben ist, worauf vor allem ALEXANDER und RÉVEZ⁴ hinwiesen, auch sonst mehrere Einwände gemacht werden können (vgl. z. B. BARCROFT⁵), so sind die genannten Zahlen sehr problematisch.

Die meisten Fehler dieser Untersuchungen vermieden ALEXANDER und ČSERNA⁶. Sie fanden den außerordentlichen hohen Wert von 0,36 cem O_2 pro 1 Minute und 1 g, also 7mal höher Werte wie die englischen Autoren.

Die Narkose erniedrigte stets die Zahlen. Der Haupteinwand, der gegen alle derartigen Differenzbestimmungen beim Gehirn erhoben werden muß, trifft auch für die Untersuchungen von ALEXANDER und ČSERNA zu: bei den weitgehenden Anastomosen zwischen Carotis bzw. Jugularis und Verbralggefäßbezirken ist es unmöglich, die für O_2 und CO_2 in Jugularis und Carotisblut gefundenen Differenzen als exaktes Maß für den Gehirnstoffwechsel zu betrachten.

Bei diesen technisch kaum zu behebenden Schwierigkeiten hat der Vergleich des Gehirnstoffwechsels in Ruhe und unter dem Einfluß besonderer Reize mehr Interesse, da man voraussetzen darf, daß die genannten Fehlerquellen die gleichen bleiben. Schon ältere Autoren, wie MOLESCHOTT und FUBINI, FUBINI und BENEDECENTI, FUBINI und SPALITTA, PFLÜGER und PLATEN (Literatur bei ALLERS⁷), sahen nach intensiver Belichtung der Augen eine deutliche Zunahme der CO_2 -Bildung, für O_2 fanden PFLÜGER und v. PLATEN⁸ eine Abnahme um 16%.

Diese am Gesamtorganismus gefundenen Steigerungen dürfen aber keineswegs ohne weiteres auf eine vermehrte Gehirnarbeit bezogen werden, da reflektorische Muskelbewegungen, Steigerung von Atem- und Herzfrequenz, Temperatursteigerungen unkontrollierbar stören.

Exakte Versuche von RUBNER und CRAMER⁹ und SPECK¹⁰ ließen auch tatsächlich keine sicheren Steigerungen beim Menschen erkennen.

Für Tierversuche ergab sich also die Notwendigkeit der Curarisierung und künstlichen Atmung. EWALD¹¹, der zuerst diesen Weg beschritt, fand keine Steigerung von CO_2 , dagegen sahen ALEXANDER¹² und ALEXANDER und RÉVEZ⁴

¹ WARBURG, O., K. POSNER und E. NEGELEIN: Biochem. Z. **152**, 309 (1924).

² GRAFE, REINWEIN u. SINGER: Biochem. Z. **165**, 102 (1925).

³ HILL, L. u. D. N. NARBARRO: J. of Physiol. **18**, 218 (1895).

⁴ ALEXANDER, F. G. u. G. RÉVEZ: Biochem. Z. **44**, 95 (1912).

⁵ BARCROFT, J.: Zitiert auf S. 200.

⁶ ALEXANDER, F. G. u. H. ČSERNA: Biochem. Z. **53**, 100 (1913).

⁷ ALLERS: Zitiert auf S. 199 (Zus.).

⁸ PFLÜGER, E. u. v. PLATEN: Pflügers Arch. **11**, 279 (1875).

⁹ RUBNER, M. u. O. CRAMER: Arch. f. Hyg. **20**, 345 (1894).

¹⁰ SPECK: Physiologie des menschlichen Atmens. 1895.

¹¹ EWALD, C. A.: J. of Physiol. **13**, 847 (1899).

¹² ALEXANDER, F. G.: Biochem. Z. **44**, 127 (1912).

nach optischer Reizung in kurzen Zuntz-Geppert-Versuchen im Durchschnitt von 13 Versuchen eine Steigerung für O_2 von 7,2%, für CO_2 nur von 1,4%. Steigerungen bis zu 14,8% im Sauerstoffverbrauch wurden auch dann gefunden, wenn das oberste Halsmark durchtrennt war.

Auch der durch Vergleich von Carotis und Sinusblut direkt bestimmte Gehirnstoffwechsel zeigte die gleichen Ausschläge, während unter dem Einfluß der Narkose (mit Äther, Morphin und Magnesiumsulfat) die Werte erheblich sanken, womit gut übereinstimmt, daß auch beim Menschen die Gehirntemperatur in der Narkose absinkt (BERGER¹).

Es ist nur sehr wahrscheinlich, daß die von manchen Autoren, vor allem von F. G. BENEDICT und seinen Mitarbeitern CARPENTER und HARRIS² im Schlaf gefundenen Stoffwechselsenkungen nicht einem verminderten Muskeltonus, sondern mindestens zu einem Teile einem herabgesetzten Gehirnstoffwechsel zuzuschreiben sind. Die alte Schlaftheorie von PFLÜGER³ hat durchaus einen richtigen Kern.

So schwierig auch im einzelnen die Beurteilung der in diesem Abschnitte angeführten Untersuchungen ist, so scheint mir doch der Beweis eines sehr intensiven, in seiner Größe von der Gehirnfunktion abhängigen Gehirnstoffwechsel sicher erbracht zu sein.

II. Der Einfluß normaler psychischer Vorgänge auf den respiratorischen Gaswechsel.

Eine absolute Ruhe des Gehirns gibt es auch im Schlaf nicht, zum mindesten arbeiten die vegetativen Zentren im Gehirnstamm weiter, und sicher scheint, daß auch die höheren Zentren, in Gestalt von Träumen sich äußernd, oft weiter in Tätigkeit sind, wobei zu der Frage, ob es überhaupt einen traumlosen Schlaf gibt, gar nicht Stellung genommen werden soll.

Ohne das schwierige und vielfach unbestrittene Gebiet der Psychologie betreten zu wollen, kann man feststellen, daß es zwei, wenn nicht drei sehr verschiedene Möglichkeiten gibt, die psychischen Vorgänge zu intensivieren. sehr starke konzentrierte geistige Arbeit, sehr heftige Affekte, evtl. starke Willensanstrengungen.

Von einer scharfen Trennung kann hier natürlich nicht die Rede sein. Intensive abstrakte geistige Tätigkeit ohne jeden Affekt ist ebenso undenkbar, wie heftigste Emotion ohne den Akt des Nachdenkens. Trotzdem haben wir in den meisten Punkten prinzipiell verschiedene Dinge vor uns, die für unsere Betrachtungsweise durchaus getrennt werden müssen.

1. Der Einfluß intensiver geistiger Arbeit.

SPECK⁴ führte zuerst systematische Selbstversuche zu dieser Frage aus. Er fand fast regelmäßig geringe, maximal 10% erreichende Steigerungen, führte sie aber nicht auf vermehrten Gehirnstoffwechsel, sondern auf geringe Muskelbewegungen beim Arbeiten zurück.

LOEWY⁵ und JOHANSSON⁶ schlossen sich ihm an. Auch ATWATER, WOODS

¹ BERGER, E.: Untersuchungen über die Temperatur des Gehirns. Jena 1910.

² BENEDICT, F. G. u. TH. M. CARPENTER: Carnegie Publ. **1910**, Nr 126. — HARRIS, A. u. F. G. BENEDICT: J. of biol. Chem. **46**, 257 (1921).

³ PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. **10**, 368 (1875).

⁴ SPECK: Arch. f. exper. Path. **15**, 81 (1882).

⁵ LOEWY, A.: Berl. klin. Wschr. **1891**, Nr 8.

⁶ JOHANSSON, G.: Skand. Arch. Physiol. **8**, 105 (1898).

und BENEDICT¹ sahen in langfristigen, für diese Frage hier allerdings wenig geeigneten Versuchen keine Differenzen. Umfassende kurzfristige Versuche im Respirationscalorimeter des Carnegie-Ernährungsinstitutes stellten später BENEDICT und CARPENTER² an 22 jungen Leuten an. Hier wurde eine 3stündige schriftliche Examensarbeit mit dem Abschreiben einer gleichen Anzahl gleichgültiger Worte verglichen.

Die Durchschnittsergebnisse waren dabei folgende:

Die Werte sind zwar beim Examen durchweg etwas größer, besonders für O₂ und H₂O, aber die Differenzen sind so gering, daß sie keine Schlüsse gestatten. BENEDICT und CARPENTER² folgern daher auch ganz richtig: „Es dürfte nicht klug

sein zu sagen, ob die geistige Tätigkeit einen positiven Einfluß auf den Gesamtstoffwechsel ausübt oder nicht.“ Die Anlage der Versuche war auch insofern nicht sehr glücklich, als die Vergleichsversuche 25 Tage auseinanderlagen, so daß zumal im Frühling geringe Veränderungen im Grundumsatz, die gerade in den Versuchen von BENEDICT sich öfters finden, eingetreten sein könnten.

Dänische Psychologen (LEHMANN³ mit seinen Mitarbeitern BECKER und OLSEN⁴) widmen daher der gleichen Frage neue systematische Untersuchungen, deren Ergebnisse LEHMANN in folgender Tabelle zusammenfaßte:

	Versuchsperiode			
	I	II	III	IV
Anzahl der Additionen	994	941	885	—
cem CO ₂ pro Sekunde	0,355	0,203	0,330	—
Anzahl gelernter Silben	20	16	12	8
cem CO ₂ pro Sekunde	1,140	0,912	0,686	0,554

Die CO₂-Zahlen geben dabei nicht die absoluten Werte, sondern das Plus gegenüber den umrahmenden Vergleichsperioden ohne geistige Arbeit an.

Die von BECKER und OLSEN⁴ im einzelnen mitgeteilten Beobachtungen beziehen sich teils auf Selbstversuche, teils auf zwei genau eingübte, zuverlässige, gesunde Versuchspersonen, die in den Untersuchungen möglichst entspannt im bequemen Lehnstuhl saßen, vor sich auf einem zweckmäßig gestellten Pulte die zu lösende Aufgabe (Additionen, Multiplikationen, Auswendiglernen sinnloser Silber).

In den Ergebnissen fällt ein gewisser Parallelismus zwischen Schwere der Aufgabe und Erhöhung der CO₂-Ausscheidung auf, die mit zunehmender Übung sich verminderte.

Wenn auch ein gewisser Einfluß vermehrter Muskeltätigkeit nicht geleugnet werden kann, so wird doch der Hauptteil der Steigerung auf die vermehrte Gehirntätigkeit zurückgeführt.

Auch diese Beobachtungen besitzen meines Erachtens leider nicht die Beweiskraft, die man so mühevollen Untersuchungen gewünscht hätte.

¹ ATWATER, WOODS u. BENEDICT: U. S. Depart. of agric. offic. of. experim. Stat. Bull. 1897, Nr 44.

² BENEDICT u. CARPENTER: U. S. Depart. of agric. offic. of. experim. Stat. Bull. 1909, 208.

³ LEHMANN: Über den Stoffwechsel bei geistiger Arbeit. Verh. Ges. exper. Psychol. 136. 1912.

⁴ BECKER, F. C. u. O. OLSEN: Skand. Arch. Physiol. 31, 81 (1914).

Es war ein großer methodischer Fehlgrieff, gerade für diese kurzfristigen Versuche die Kohlensäureausscheidung als Maß des Stoffwechsels zu nehmen, denn bei geringen Änderungen des Atemvolumens, wie sie fast stets vorkommen, besagen CO_2 -Ausscheidungen für den intermediären Umsatz gar nichts.

Leider ist nur in zwei Reihen der Sauerstoff bestimmt (Tab. 39, S. 108). In einem Versuch fehlt jede Steigerung, im zweiten ist die Steigerung so groß, daß sie bei den sicher unrichtigen Werten von R.-Q. (Abfall in kurzer Zeit von 0,857 auf 0,647) nicht verwertet werden kann.

So führt die Analyse auch dieser Arbeit zu einem non liquet.

KESTNER und KNIPPING¹ nahmen daher kürzlich von neuem die Frage auf und suchten alle Motilität dadurch auszuschalten, daß die Versuchspersonen in entspannter Rückenlage auf einem bequemen Sofa lagen und ein schweres Buch (meist v. UEXKÜLLS theoretische Biologie) vorgelesen bekamen. Die wenigen Versuche sind leider sehr summarisch mitgeteilt, so daß sie sich schwer im einzelnen beurteilen lassen. Stets wurden Steigerungen des O_2 -Verbrauchs gefunden, zum Teil in erstaunlich hohem Ausmaße (bis maximal 33%). Wie angesichts solcher Zahlen der Schluß gezogen wird, daß bei der geistigen Arbeit keine in Betracht kommende Steigerung der Verbrennungen statthat, ist mir nicht recht verständlich.

Die vor und nach der geistigen Arbeit im Blut bestimmte Phosphorsäure zeigt eine deutliche Steigerung, was auf vermehrten Gehirnstoffwechsel bezogen wird.

Die Steigerungen des Sauerstoffverbrauchs in den weiten Grenzen von 12,8—45,5% nach geistiger Arbeit in den Versuchen von CHLOPIN und OKUNEWSKY² sind so schwankend und zum Teil so groß, daß ein weiteres Eingehen auf diese Arbeit sich hier erübrigt.

In einer zweiten Arbeit von CHLOPIN in Gemeinschaft mit JAKOWENKO und WOLSCHINSKY³ werden neue Steigerungen beim Kopfrechnen schwerer mathematischer Aufgaben und beim Examinieren gefunden, während sie beim Auswendiglernen von Fremdwörtern fast ganz fehlten.

Wichtiger scheinen mir die außerordentlich sorgfältigen und exakten Versuchsreihen von ILZHÖFER⁴ mit einem modifizierten KROGHschen Apparate. Die Versuchspersonen lagen völlig entspannt und lasen aus genau abgepaßter, bequemer Entfernung je nach Versuchszweck schwere oder leichte Lektüre. Stets wurden hier Steigerungen gefunden, sie betrugen bei leichter, geistiger Tätigkeit 1,6%, bei intensiver 5,1%. Parallel damit ging eine Steigerung des Atemvolumens, so daß wahrscheinlich dieser Faktor schon genügt, die geringen Steigerungen zu erklären.

Somit konnte hier kein sicherer Anhaltspunkt dafür gewonnen werden, daß der durch die geistige Arbeit verursachte Stoffverbrauch den Gesamtenergieumsatz in nennenswertem Grad steigert.

Zu diesem Facit muß man meines Erachtens auch kommen, wenn man das gesamte zu dieser Frage bisher vorliegende Beobachtungsmaterial kritisch abwägt.

2. Der Einfluß starker seelischer Erregungen.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß heftige Affekte, vor allem Schrecken, Sorge und Angst viel tiefere und stärkere Eingriffe in das Seelenleben bedeuten,

¹ KESTNER, O. u. H. W. KNIPPING: Klin. Wschr. 1922, 1353.

² CHLOPIN u. OKUNEWSKY: Arch. f. Hyg. 91, 317 (1924).

³ CHLOPIN, GR. W. W. JAKOWENKO u. W. WOLSCHINSKY: Arch. f. Hyg. 98, 158 (1927).

⁴ ILZHÖFER, H.: Arch. f. Hyg. 94, 317 (1924).

wie intensive, nicht affektbetonte geistige Arbeit. Ebenso sicher ist, daß sie sich auch in der körperlichen Sphäre ganz anders auswirken können. Veränderungen im autonomen und sympathischen Nervensystem, das unter Umständen in seiner Gesamtheit deutliche Alterationen zeigen kann, sehen wir nur hier.

Diese Zusammenhänge sind auch dem Laien immer klar gewesen. Daß starke Sorge und ängstliche Spannung zehren, d. h. zu Abnahmen von Gewicht und Leistungsfähigkeit führen, ist eine uralte, sich immer wieder neu aufdrängende Tatsache. Die Frage ist nur, wie dieser Effekt zustande kommt, vor allem, ob verminderte Nahrungsaufnahme, vermehrte körperliche Unruhe, Schlaflosigkeit usw. allein zur Erklärung ausreichen. Darüber vermögen die Beobachtungen des täglichen Lebens nichts auszusagen.

Eine zufällige eigene Beobachtung bei Dr. R. deutete sehr darauf hin, daß den Affekten als solchen eine stärkere direkte Einwirkung auf die Umsätze zukommt, wie die Forschung sie bisher annahm. Es handelte sich um einen Kollegen, der zu anderweitigen Stoffwechselversuchen mit einer genau bekannten Kost bei gewöhnlicher Klinikarbeit sich seit Wochen im Körpergleichgewicht befand. Da traf ihn eine niederschmetternde Nachricht, die ihn tagelang auf das Schwerste niederdrückte. Obwohl die Nahrungsaufnahmen die gleichen blieben und der Dienst in gleichem Umfange versehen wurde, sank in wenigen Tagen das Körpergewicht um 2 kg ab. Durch eine gleichzeitige vorhandene Schlafstörung wird das nur zum Teil erklärt.

Auch in dieser Beobachtung wird man natürlich keinen Beweis für einen Stoffwechsel steigernden Einfluß schwerer seelischer Nöte erblicken können.

Eine Entscheidung war nur durch exakte Respirationsversuche zu erbringen.

Um exakte Vergleiche zu erhalten, erwies sich die hypnotische Erzeugung schwerer seelischer Depressionen als besonders zweckmäßig, da hier gleichzeitig die Möglichkeit bestand, auf suggestivem Wege alle Störungen und Fehlerquellen solcher Versuche, vor allem in Form von kleinen Muskelbewegungen zu beseitigen.

GRAFE und TRAUMANN¹ führten zuerst solche Versuche an 2 Kandidaten der Medizin aus. Der Suggestionsinhalt war: Erkrankung an Magencarcinom, Gehirntumor, Erblindung, Vermögensverlust, Tod naher Angehöriger usw. In dem einen Falle waren stets Steigerungen da (6,4–12,3%), während sie bei dem 2. Studenten mit Ausnahme eines Versuchs (+5,3%) fehlten (Durchschnittswert: –1,05%).

Das widersprechende Resultat ist wohl dadurch zu erklären, daß im ersteren Falle eine starke Suggestibilität und eine völlige Anmesie vorlagen, während bei der 2. Versuchsperson zeitweise bewußte Gegensuggestionen störten.

Auf einer breiteren Grundlage wurde die gleiche Frage in 15 Doppelversuchen von GRAFE und MAIER² mit der gleichen Methodik studiert. Nur viermal wurde hier eine Steigerung vermißt, während sonst die Werte bis maximal 25,2% anstiegen, dreimal lagen auch sonst die Zahlen über 12% (–12,3, –15,1, –19,6%). Der Durchschnitt für die Depressionshypnosen (unter Berücksichtigung auch der negativen Ausschläge) war –7,6%, während die Freudenhypnosens nur geringe Steigerungen aufwiesen (im Durchschnitt +4,1%).

Da Störungen in den motorischen Veränderungen während der stets zweistündigen Versuche auszuschließen waren, ist hier zum ersten Male der Beweis erbracht, daß heftige Affekte, vor allem depressiver Natur, den Gesamtstoffwechsel steigern.

¹ GRAFE, E. u. O. TRAUMANN: Z. Neur. Orig. **62**, 237 (1920).

² GRAFE, E. u. K. MAIER: Z. Neur. Orig. **86**, 247 (1923).

Es läßt sich rechnerisch leicht zeigen, daß diese Erhöhungen nur zum aller-kleinsten Teil auf die meist nur geringfügige Steigerung von Puls und Atemfrequenz zurückgeführt werden können. Der Hauptteil entfällt auf den gesteigerten Gehirnstoffwechsel sowie Organalterationen, die durch zentrale Reizung hauptsächlich wohl auf sympathischen Bahnen der Peripherie zugeleitet werden. Eine Trennung im einzelnen ist hier unmöglich.

In allen angeführten Fällen war die Temperatur völlig unverändert, so daß dieser oxydationssteigernde Faktor auch ausscheiden mußte. Der Angriffspunkt ist hier vielleicht das hypothetische Gesamtstoffwechselzentrum (Zusammen bei GRAFE¹).

Schon lange ist es bekannt (Literatur bei ALLERS² und HEYER³), daß seelische Erregungen Fieber bewirken können. Erwähnt sei hier nur die eindrucksvolle Selbstbeobachtung von A. Mosso⁴, der nach Empfang einer sehr freudigen Nachricht eine rectale Temperatursteigerung, die maximal 0,9% betrug und erst nach 3 Stunden abgeklungen war, bei sich feststellte.

Die früher viel diskutierte Frage, ob auch künstlich auf hypnotischem Wege Fieber erzeugt und beseitigt werden kann, ist heute mit Sicherheit im positiven Sinne entschieden.

EICHELBURG⁵ gelang es zuerst bei Hysterischen hohe Rectaltemperaturen durch Hypnose zu beseitigen und wieder zu erzeugen. BERGER⁶, der sogar ein halbseitiges Fieber beobachtete, DEUTSCH⁷ u. a. haben EICHELBURG'S Beobachtungen vollauf bestätigen können. Kürzlich ist es GESSLER und HANSEN⁸ auch gelungen, die chemische Wärmeregulation zu unterdrücken, indem auf hypnotischem Wege die Kaltempfindung beseitigt wurde.

Auch direkte Temperaturmessungen im Gehirne bei Tieren und Menschen können unter dem Einfluß von seelischen Erregungen Schwankungen nach beiden Seiten aufweisen (Literatur und eigene Beobachtungen bei BERGER⁹).

Nach alledem kann kein Zweifel daran sein, daß starke Affekte in ausgesprochenem Maße den Gesamtstoffwechsel alterieren können. Für den Eiweißstoffwechsel liegen dagegen die Verhältnisse vorläufig noch nicht ganz klar (Literatur bei GRAFE¹⁰).

Mehr anhangsweise sei hier noch eine interessante Studie von H. v. SCHROETTER¹¹ erwähnt, die der Kenntnis des Energieverbrauchs bei emotiven Äußerungen des Seelenlebens gewidmet ist.

Es handelt sich um Respirationsversuche beim Singen und Sprechen, das vorher vereinzelt schon von AMAR¹² und R. TIGERSTEDT¹³ untersucht worden war, ferner beim Lachen, Schluchzen und Weinen. Stets wurden mehr oder weniger Steigerungen gefunden. Die Mitteilung der Zahlen hat für unsere Frage kein Interesse, da Muskeltätigkeit, Atemvermehrung usw. als Ursache der Umsatzerhöhung so sehr im Hintergrunde stehen, daß der rein emotionale Faktor sich nicht fassen läßt.

¹ GRAFE, E.: Nervöse Regul. d. Stoffw. Oppenheims Handb. d. Biochem. **9**, 1. 1925.

² ALLERS, R.: Zitiert auf S. 199 (Zus.).

³ HEYER, G.: Zitiert auf S. 199 (Zus.).

⁴ MOSSO, A.: Die Temperatur des Gehirns. Leipzig 1899.

⁵ EICHELBURG: Dtsch. Z. Nervenheilk. **68/69**, 352 (1921).

⁶ BERGER, H.: Z. Neur. **83**, 136 (1923).

⁷ DEUTSCH, G.: Med. Klin. **1926**, Nr 32.

⁸ GESSLER u. HANSEN: Dtsch. Arch. klin. Med. **156**, 352 (1927).

⁹ BERGER, H.: Unters. über die Temperatur des Gehirns, Jena 1910.

¹⁰ GRAFE, E.: Zitiert auf S. 199 (Zus.).

¹¹ SCHROETTER, H. v.: Mschr. Ohrenheilk. **59**, 1 (1925).

¹² AMAR, S.: Le moteur humain. 1. Aufl. S. 557. Paris: Dunod u. Pinat (1914).

¹³ TIGERSTEDT, R.: Arch. néerl. Physiol. **7**, 558 (1922).

Die gleichen Erwägungen gelten für die schönen Versuche von A. LOEWY und H. SCHROETTER¹ über den Energieverbrauch bei musikalischer instrumentaler Betätigung der verschiedensten Art. Die Stoffwechselsteigerung betrug hier im Durchschnitt ca. 40—60%.

III. Der Einfluß psychischer Erkrankungen auf den Gesamtstoffwechsel.

Die Ausführungen der vorangehenden Abschnitte machen es a priori sehr wahrscheinlich, daß bei Nerven- und Geisteskranken Veränderungen im Gesamtstoffwechsel vorkommen können. Denkbar wäre das einmal infolge Lokalisation der Erkrankungen in den Zentren der Stoffwechselregulation und dann durch starke Störungen in der affektiven Sphäre. Trotz der hier zu erwartenden positiven Ergebnisse liegen nur vereinzelte Untersuchungen aus diesem großen Gebiete vor. Die Gründe dafür sind zunächst die technisch oft recht großen Schwierigkeiten, die sich exakten Versuchen gerade bei dieser Art Kranken entgegenstellen und vielfach die Verwendung kostspieliger, komplizierterer Apparate notwendig machen, und dann wohl vor allem die auf ganz andere Fragen eingestellte Forschungsrichtung der meisten Psychiater.

Sehr frühzeitig hat das Verhalten des Körpergewichts bei Geisteskranken Interesse geweckt (vgl. vor allem REICHARDTS² eingehende Studien zu dieser Frage). Zur Beurteilung des Ernährungszustandes sind solche Gewichtskurven unerläßlich, vor allem bei abstinenten Kranken, aber über die Ursachen z. B. stärkerer Gewichtsabnahmen, die mit der Verschlimmerung einzelner Psychosen oft Hand in Hand gehen, sagen sie nur wenig. Wie weit unzureichende Nahrungszufuhr, Schwankungen im Wasserhaushalt, motorisches Verhalten und evtl. Veränderungen des Nahrungsbedarfs bei Ruhe und Nüchternheit daran beteiligt sind, bleibt völlig dunkel. Nur die Untersuchungen des respiratorischen Gaswechsels können hier weiterführen.

1. Untersuchungen bei Neurosen.

Systematische, einwandfreie Beobachtungen bei Neurasthenikern und Hysterischen liegen meines Wissens noch nicht vor. Wohl aber gibt es zerstreut in der ganzen Stoffwechselliteratur eine Menge Einzelbeobachtungen. Ihre kritische Durcharbeitung führt, ebenso wie zahlreiche Untersuchungen von mir und meinen Mitarbeitern, zu dem Schlusse, daß der Basalstoffwechsel bei Neurotikern, sofern sie sich in einem annähernd normalen Ernährungszustand befinden, sich in völlig normalen Grenzen bewegt. Liegt eine starke Unterernährung vor, wie z. B. bei schweren Hysterieis, so können Abweichungen vorkommen, doch sind diese genau von der gleichen Art wie bei Hunger und Unterernährung auch sonst gefunden wurden (vgl. S. 212 ff. dieses Bandes). An und für sich wäre es wohl denkbar, daß starke Affekte und Reizerscheinungen im autonomen oder sympathischen Nervensystem, die so oft bei diesen Kranken sich finden, Stoffwechselsteigerungen zur Folge haben könnten, aber sie sind bisher nie einwandfrei festgestellt. Gerade die vasomotorische Neurose, die in ihrem klinischen Bilde so sehr hyperthyreotischen Störungen ähneln kann, läßt Erhöhungen des Umsatzes mit solcher Regelmäßigkeit vermissen, daß wir hier das beste differentialdiagnostische Unterscheidungsmerkmal gegenüber den wohl stets mit Steigerungen einhergehenden Hyperthyreosen vor uns haben.

¹ LOEWY, A. u. H. VON SCHROETTER: Pflügers Arch. **211**, 1 (1916).

² REICHARDT: Untersuchungen über das Gehirn. **1**. Jena 1911.

Psychogene Krampfanfälle sind nie eingehender studiert. Sie bieten höchstens durch die Möglichkeit, daß gegenüber willkürlichen Krampfständen oder motorisch ähnlichen Anfällen anderer Genese (z. B. Epilepsie) das Ausmaß der Oxydationssteigerungen ein anderes ist, ein gewisses Interesse, aber gerade diese Frage scheint wegen der Unmöglichkeit, die bei den Muskelkontraktionen geleistete Arbeit auch nur annähernd zu schätzen, unlösbar zu sein.

2. Untersuchungen bei der Epilepsie.

Bei dieser Krankheit ist der Stoffwechsel zwischen den Anfällen natürlich streng von dem während, kurz vor und nach den Krampfständen voneinander zu trennen.

Im anfallsfreien Zustande vermochten BORNSTEIN¹, BORNSTEIN und STROMANN² keine Abweichungen von der Norm festzustellen. KAUFFMANN³ sah neben normalen Werten pathologische, doch sind in seinen Versuchen die Schwankungen so groß und die respiratorischen Quotienten manchmal so abnorm niedrig (0.634), daß die Exaktheit dieser Beobachtungen bezweifelt werden muß. Auch M. DE CRINIS⁴, der kürzlich bei Epileptikern Respirationsversuche anstellte, fand, soweit das sich ohne Angabe der Körpergröße beurteilen läßt, normale Werte.

Er untersuchte auch die dynamische Wirkung der Nahrung und glaubt dabei Abweichungen sowohl gegenüber der Norm als ein verschiedenes Verhalten in den einzelnen Stadien feststellen zu können. Die dynamische Wirkung von Eiweiß und Kohlehydraten soll im interparoxysmalen Stadium geringer sein, besonders vor den Anfällen, während nach den Anfällen der Stoffwechsel gesteigert ist.

Sieht man die Versuche im einzelnen durch und bedenkt die breite Streuung der Normalzahlen, so scheint zunächst nur in einem Versuche eine sichere Abweichung vorzuliegen, indem nach Darreichung von 200 g fettfreien Fleisches nahezu jede Steigerung der Oxydation ausblieb. Aber gerade in diesem Versuche nach dem Anfall ist der Nüchternwert unsicher, da er auf zwei fast 20% voneinander differierende, unmittelbar aufeinanderfolgenden Versuchsabschnitten basiert, von denen nur der eine mit den Werten nach dem Anfall sich genau deckt.

So vermögen die vorgelegten Versuche nicht davon zu überzeugen, daß die dynamische Wirkung der Nahrung bei Epileptikern eine andere ist wie in der Norm.

Epileptische Krampfanfälle sind nur selten untersucht. KAUFFMANN fand dabei Steigerungen bis 25,99 cem pro Kilogramm und 1 Stunde. DE CRINIS sah bei einer zufälligen Beobachtung weit geringere Erhöhungen.

Daß BORNSTEIN nach sehr schweren und gehäuften Anfällen länger dauernde Nachwirkungen in Gestalt gesteigerten O₂-Verbrauchs feststellen konnte, ist verständlich, da auch bei stärkeren Anstrengungen Gesunder (vgl. z. B. ILZHÖFER⁵) diese sich viel länger hinzieht, als die ersten Untersucher, vor allem ZUNTZ und seine Schüler angenommen hatten. Etwas für die Epilepsie Charakteristisches liegt also hier sicher nicht vor, zumal auch die protrahierte Nachwirkung durchaus als Ausnahme sich darstellt (BORNSTEIN und STROMANN²).

¹ BORNSTEIN, A.: Mschr. Psychiatr. **25**, 392 u. 908; **29**, 367 (1911).

² BORNSTEIN, A. u. STROMANN: Arch. f. Psychiatr. **47**, 154 (1910).

³ KAUFFMANN, M.: Beitr. z. Path. d. Stoffw. b. Psychosen. 2. Teil. Jena: Fischer 1910.

⁴ CRINIS, M. DE: Z. Neur. **99**, 718 (1925).

⁵ ILZHÖFER, H.: Arch. f. Hyg. **88**, 332 (1919).

3. Untersuchungen bei Psychosen.

Hier liegen erst recht nur Anfänge unserer Kenntnis vor, und bei der Schwierigkeit der Diagnose und Nomenklatur in der Psychiatrie sind die wenigen Beobachtungen nicht immer richtig zu verwerten.

EWALD¹ war 1917 der erste, welcher gestützt auf Beobachtungen über den schwankenden Sauerstoffgehalt im Blute Abweichungen im Sauerstoffbedarf bei Psychosen vermutete. Sein Ausgangspunkt war allerdings falsch, denn der Sauerstoffgehalt des venösen Blutes darf, worauf BORNSTEIN² schon hinwies, nicht als Indicator für den Sauerstoffverbrauch des Gesamtorganismus angesehen werden.

Immerhin hat EWALD das Verdienst, zuerst die Anregung zu Respirationsversuchen bei Geisteskranken gegeben zu haben.

Über das Verhalten des Eiweißumsatzes mehren sich die Arbeiten: die älteren und manche neueren Versuche sind aber technisch nicht genügend fundiert, andere so widersprechend, daß ein einheitliches Bild vorläufig noch unmöglich ist (Literatur bei GRAFE³).

a) Untersuchungen bei der progressiven Paralyse.

Bei dieser Krankheit, die von allen Psychosen klinisch und diagnostisch am schärfsten unmissen ist, waren Veränderungen im Stoffwechsel mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zu erwarten, da gerade die Voraussetzungen, die S. 207 skizziert wurden, hier noch am besten gegeben waren und auch Veränderungen im Gewicht in der Richtung sprachen. Auch der Infekt als solcher, der manchmal mit Temperatursteigerungen einhergeht, vor allem dann, wenn paralytische Herde im Zwischenhirn auftreten, könnte sich auch außerhalb solcher Fieberperioden im Gesamtstoffwechsel auswirken.

Von vornherein war es wahrscheinlich, daß, wenn überhaupt, Veränderungen nur bei gewissen Formen und bei gewissen Stadien zu erwarten waren.

KAUFFMANN⁴, der erste Untersucher, fand in kurzfristigen Zuntz-Geppert-Versuchen bei einer Kranken dieser Art Werte, die an der obern Grenze der Norm liegen, nur einmal ein Absinken um fast 50%. Die spezifisch-dynamischen Versuche sind durch ungleichmäßige und unruhige Atmung nach KAUFFMANNs eigener Angabe nicht zu verwerten.

BORNSTEIN⁵ sah in 2 Fällen ebenfalls normale Zahlen und normale dynamische Wirkung von Fleisch.

Von zwei paralytischen Stuporen, die GRAFE⁶ in mehrstündigen Perioden untersuchte, verhielt sich einer normal, der andere zeigte eine Erniedrigung um 20%. Weitere Beobachtungen im Anfangsstadium von STRIECK⁷ an meiner Klinik ergaben an fieberfreien Tagen normale Werte.

Damit ist unsere Kenntnis erschöpft. Daß hier die Hauptarbeit noch zu schaffen ist, bedarf keiner weiteren Begründung. Insbesondere sind fortlaufende Untersuchungen beim gleichen Kranken in verschiedenen Stadien der Krankheit dringend vonnöten.

¹ EWALD, W.: Stoffwechselpsychosen 1907.

² BORNSTEIN, A.: Mschr. Psychiatr. **26**, 393 (1908).

³ GRAFE, E.: Monographie. Zitiert auf S. 440.

⁴ KAUFFMANN, M.: Zitiert auf S. 208. 3. Teil. Jena 1911.

⁵ BORNSTEIN, A.: Zitiert auf S. 208.

⁶ GRAFE, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **102**, 15 (1911).

⁷ STRIECK: Dtsch. Arch. klin. Med. 1927.

b) Untersuchungen bei Schizophrenie (Dementia praecox).

Über diese, weit weniger scharf abgegrenzte Psychose sind wir noch relativ am besten hinsichtlich des respiratorischen Stoffwechsels orientiert.

BORNSTEIN¹ fand hier unter 12 Fällen sechsmal abnorm niedrige Zahlen, die in einer späteren Untersuchungsreihe von ihm selbst in Gemeinschaft mit OVEN² unter der Kontrolle von A. LOEWY und GLIKIN bestätigt wurden. FRENKEL-HEIDEN³ fand fünfmal normale Zahlen, KAUFFMANN⁴ Beobachtungen zeigten sehr große Schwankungen. Hält man die niedrigsten Werte für die richtigsten, so hatte auch hier ein Absinken vorgelegen.

Auf der Suche nach echter Stoffwechselverlangsamung, wie sie vorher nur bei Myxödem und ganz seltenen Fällen von endogener Fettsucht bekannt waren, untersuchte GRAFE⁵ 10 schwere katatonische Stuporen und fand dabei in vier sicheren Fällen Erniedrigungen bis maximal 31%, in einem diagnostisch allerdings noch nicht völlig geklärten Falle sogar bis 39%, einer Zahl, wie sie sonst nur bei Myxödem vorkommt.

In 8 Fällen wurde auch der dynamische Effekt untersucht. Die Gesamtausschläge hielten sich dabei durchaus in normalen Grenzen; höchstens lag insofern vielleicht eine Abweichung vor, als in einzelnen Fällen das Maximum der Oxydationssteigerung verspätet auftrat, und die Basis verspätet erreicht wurde. Der letzte Autor, SCHILL⁶, der bei dieser Krankheit Untersuchungen anstellte, fand neben normalen, auch sicher erniedrigte Werte.

Diese bei Dementia praecox festgestellte Verminderung der Oxydationen hält BORNSTEIN¹ für ein spezifisches Merkmal des Jugendirreseins, für „eine pathologische Verschärfung einer die Pubertät begleitenden“ Erscheinung. Diese Auffassung ist nicht haltbar, da auch bei der im späteren Alter auftretenden Paralyse das gleiche Verhalten vorkommt und unter BORNSTEINS eigenem Material sich Fälle von Dementia praecox befinden, die anscheinend erst jenseits der Pubertät eingesetzt haben.

GRAFE⁵ knüpft in seiner Deutung an den Parallelismus zwischen psychischer Beeinträchtigung und Stoffwechselsenkung bei schwerem Myxödem an, vor allem unter Beziehungnahme auf seine Beobachtung, daß die Stoffwechselsenkung um so stärker war, je tiefer und reaktionsloser der Stupor war. Er sieht daher im Fortfall jeder Affekte, wie er allgemein bei diesen Kranken angenommen wird, und in dem Darniederliegen jeder lebhafteren geistigen Tätigkeit mit ihrer somatischen Auswirkung die Hauptsache der Umsatzerniedrigung. Auch bei Idioten kann der Stoffwechsel erheblich erniedrigt sein (TALBOT⁷).

Das Vorhandensein von Stoffwechselerniedrigungen auch bei Stuporen mit ihren Muskelspannungen hat auch ein allgemeineres biologisches Interesse hinsichtlich der Frage der Einwirkung von Tonusanomalien auf die Intensität der Verbrennungen. Auf diesen ganzen Fragenkomplex kann in dieser Stelle nicht eingegangen werden (Literatur bei GRAFE⁸ und RIESSER⁹ in diesem Handbuche). Erwähnt sei nur, daß die Muskelspannungen bei der Katatonie keinen Einfluß auf die Oxydationsgröße haben können, sonst könnten nicht so niedrige Werte vorliegen, wie es der Fall ist. Werden dagegen die starren Muskeln mit Ge-

¹ BORNSTEIN, A.: Zitiert auf S. 208.

² BORNSTEIN, A. u. v. OVEN: Mschr. Psychiatr. **27**, 214 (1910).

³ FRENKEL-HEIDEN: Z. Neur. **32**, 362 (1909).

⁴ KAUFFMANN, M.: Zitiert auf S. 208. ⁵ GRAFE, E.: Zitiert auf S. 209.

⁶ SCHILL, E.: Z. Neur. **70**, 202 (1921).

⁷ TALBOT, F. B.: Amer. J. Dis. Childr. **16**, 39 (1918).

⁸ GRAFE, E.: Monographien S. 401.

⁹ RIESSER, O.: dieses Handb. **8**, 192 (1925).

wichten belastet, die die Arme längere Zeit gestreckt halten, so steigen, wie SCHILL gezeigt hat, Puls und Atmung sowie Stoffwechsel deutlich an.

Steigerungen des Tonus lassen die Oxydationen nur dann unberührt, wenn keine nennenswerte Arbeit geleistet wird. Wenn neuerdings GESSLER und HANSEN¹ in sehr sorgfältigen Versuchen beim Halten des gestreckten Armes in der Hypnose Umsatzerhöhungen fanden, so spricht das nicht gegen die geschilderte, von mir, ROAF, BAYLISS, FREUND und JANSEN geteilte Anschauung, da längeres Halten eines Armes in wagerechter Lage eine sehr erhebliche Arbeit erfordert, die wesentlich durch tetanische Kontraktionen geliefert wird, was auch aus den Saitengalvanometerkurven hervorgeht.

c) Untersuchungen beim manisch-depressiven Irresein.

Soweit die spärlichen Untersuchungen schon ein Urteil gestatten (2 Beobachtungen von BORNSTEIN², 3 von GRAFE³), scheint das Verhalten des respiratorischen Gaswechsels, auch im Stupor, nicht sicher von der Norm abzuweichen. OMOROKOFF⁴ verzeichnet allerdings in beiden Phasen der Krankheit Erniedrigungen, doch ist eine kritische Würdigung dieser russischen, mir nur durch ein kurzes Referat bekannt gewordenen Dissertation nicht möglich.

Die Möglichkeit, daß auch bei dieser Form der Psychose Herabsetzungen des Umsatzes vorkommen, besteht selbstverständlich. Die Entscheidung über diese Frage und eine evtl. differential-diagnostische Bedeutung von Respirationsversuchen auf dem Gebiete der Psychosen muß der Zukunft vorbehalten bleiben.

¹ GESSLER, H. u. K. HANSEN: Z. Biol. **84**, 591 (1926).

² BORNSTEIN, A.: Zitiert auf S. 208. ³ GRAFE, E.: Zitiert auf S. 209.

⁴ OMOROKOFF: Stoffwechsel bei manisch-depressivem Irresein. Diss. Petersburg 1909.

Der Stoffwechsel bei Anomalien der Nahrungszufuhr.

(Hunger, Unterernährung, Überernährung.)

Von

E. GRAFE

Würzburg.

Mit 3 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

GRAFE, E.: Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. *Erg. Physiol.* II **21**. — Monographie München: J. F. Bergmann 1923. — Du Bois, E. F.: Basal metabolism in health and disease. Philadelphia: Lea u. Febiger 1924, 1. Aufl.; 1927, 2. Aufl.; ferner die einschlägigen Kapitel bei OPPENHEIMER, C.: *Handb. d. Biochem.*, 2. Aufl., 1923/26, sowie in BARKERS *Metabolism and endocrinology*. Appleton 1923—1925. — E. F. TERROINE und E. ZUNZ: *Le métabolisme de base*, Press. univ. Paris 1925.

Einleitendes.

Die in den vorhergehenden Kapiteln dieses Bandes beschriebenen Grundzüge des normalen Stoffwechsels gelten nicht für die Norm schlechthin, sondern nur für eine gewisse mittlere Breite von ihr, für annähernd normalen Ernährungszustand und normale Nahrungszufuhr. Sobald diese beiden Faktoren sich ändern, d. h. Ernährungszustand und Nahrungsaufnahme vom Durchschnitte des Normalen sich wesentlich entfernen, liegen zwar krankhafte Zustände im gewöhnlichen Sinne noch nicht vor, ja, es kann sogar die Leistungsfähigkeit solcher Organismen annähernd normal sein, trotzdem aber finden wir häufig im Umsatze Verhältnisse vor, die nicht mehr den Gesetzen des normalen Stoffwechsels entsprechen und daher einer gesonderten Besprechung bedürfen. Daran ändert auch nichts die Tatsache, daß manche auf diesem Grenzgebiete von Physiologie und Pathophysiologie gemachten Beobachtungen zur Ergründung der normalen Stoffwechselvorgänge mit herangezogen worden sind. Vor allem gilt das für den Hunger, der früher oft zum Ausgangspunkt physiologischer Feststellungen gemacht worden ist, wie wir später sehen werden, in vieler Beziehung sehr zu Unrecht. Maßgebend dafür war die in der Stoffwechselphysiologie lange Zeit unbestritten herrschende Vorstellung PFLÜGERS¹, daß die Zelle weitgehend ihren Bedarf selbst bestimmt. PFLÜGER hatte dabei zunächst nur an die Unabhängigkeit von der O₂-Zufuhr gedacht, aber in seinen Arbeiten finden sich manche Stellen, die dafür sprechen, daß er dieses Grundgesetz auch auf

¹ PFLÜGER, E.: *Pflügers Arch.* **6**, 190 (1872); **10**, 251 (1875).

die Nahrungszufuhr ausgedehnt wissen wollte. Jedenfalls wurde diese Erweiterung in der klassischen Stoffwechselphysiologie fast überall vorgenommen. Besonders PFLÜGERS großer Schüler N. ZUNTZ¹ hat an dieser Auffassung bis zuletzt zähe festgehalten, obwohl er selbst Tatsachen fand, die viel natürlicher in anderer Weise zu deuten waren. Heute kann wohl kein Zweifel daran sein, daß Ernährungszustand und Anomalien der Nahrungszufuhr sehr erhebliche Änderungen des Stoffwechsels bedingen, besonders gilt das für Hunger und Unterernährung, während hinsichtlich der Überernährung noch gewisse Kontroversen bestehen.

Die folgende Darstellung gilt in erster Linie den Verhältnissen des Gesamtstoffwechsels, sowie dem Eiweißstoffwechsel, soweit er für die energetischen Verhältnisse herangezogen wird. Die Forderung RUBNERS², daß der Eiweißstoffwechsel nur im Rahmen des Gesamtumsatzes betrachtet werden darf, ist auch heute noch vollauf berechtigt. Denn es kann kein Zweifel daran sein, daß das Eiweiß, wenn man die quantitativen Verhältnisse betrachtet, in erster Linie Calorienspender ist. Die besonderen Verhältnisse, die der Eiweißstoffwechsel in so vielen Richtungen aufweist, sind in anderen Stellen dieses Handbuches zur Darstellung gebracht (vgl. vor allem Kap. 6 dieses Bandes und Kap. 2c, Bd. VI). Dasselbe gilt für den anorganischen Stoffwechsel.

I. Der Stoffwechsel im Hunger.

Zusammenfassende Darstellungen.

BENEDICT, F. G.: A study of prolonged fasting Carnegie Inst. Publ. 203. Washington 1915. — MORGULIS, S.: Hunger und Unterernährung. Deutsche Ausgabe. Berlin: Julius Springer 1923.

Normalerweise wird das zum Aufrechterhalten der Lebensfunktionen notwendige Stoff- und Kraftmaterial als Nahrung von außen dem Körper zugeführt. Im Hunger fällt dies fort, und der Organismus ist gezwungen, auf seine eigenen Bestände an Nährstoffen zurückzugreifen. Die Folge davon sind Gewichtsverluste, die vielfach gewisse gesetzmäßige Kurven erkennen lassen, so daß BENEDICT³ und PÜTTER⁴ gewisse Formeln aufgestellt haben, die natürlich nur sehr approximative Gültigkeit haben.

Im allgemeinen pflegt der Tod einzutreten, wenn der Körperbestand auf ca. 40–50% reduziert ist, doch sind bei Hunden unter Umständen sogar Gewichtsabnahmen bis zu 60% noch mit dem Leben vereinbar (HOWE und HAWK⁵).

Das Verhalten des Gesamtstoffwechsels.

Die wichtigsten Probleme, welche die Untersuchung des Gesamtumsatzes im Hunger zu bearbeiten aufgibt, ist einmal die Frage, ob und inwieweit das Fehlen jeder Nahrungszufuhr die Intensität der Verbrennungen beeinflusst, und zweitens mit welchem Körpermaterial der hungernde Organismus seinen Bedarf deckt.

a) Die Oxydationsgröße im Hunger.

Die entscheidende und interessanteste Frage ist hier offenbar die, ob der Körper sich den schwindenden Nahrungsvorräten anzupassen vermag, d. h.

¹ ZUNTZ, N.: Vgl. z. B. LOEWY, A. u. N. ZUNTZ: Biochem. Z. **90**, 244 (1918).

² RUBNER, M.: Arch. f. Hyg. **66**, 18 (1908).

³ BENEDICT: (Zusammenfassung).

⁴ PÜTTER, A.: Naturwiss. **9**, 31 (1921).

⁵ HOWE, M. u. HAWK: J. of biol. Chem. **11**, 103 (1912).

ökonomischer arbeiten kann. Die älteren, zum Teil methodisch nicht einwandfreien und in ihrem Ausfall wechselnden Versuche (Literatur vor allem bei BENE-DICT) gestatteten keine klare Antwort dieser Frage.

α) Versuche bei Tieren.

Hungerversuche bei niederen Tieren sind nicht sehr zahlreich (vgl. darüber die neueste Zusammenstellung bei FR. N. SCHULZ in Oppenheims Handbuch, ferner Abschnitt 16 dieses Bandes). Nur einzelne neuere Beobachtungen seien hier näher erwähnt. So machte BRUNOW¹ bei der Krabbe (*Astacus fluviatilis*) einen 140tägigen Hungerversuch, mit dem Ergebnis, daß der Energieumsatz bei 14° zu Beginn des Hungers 1,0438, nach 80 Tagen 0,6907, am Schlusse 0,3989 Cal betrug, die entsprechenden Werte für 20° waren 1,8516:1,1357:0,8528.

Sehr merkwürdig sind die Ergebnisse bei Planarien (CHILD², HYMANN und Mitarbeiter³). Hier findet sich im Anfang eine rasche und ständige Abnahme der Verbrennungen, die sich dann mehrere Wochen hindurch verlangsamt. Im Anschluß daran steigen dann wieder die Oxydationen, so daß schließlich nach 3–4monatlichem Hunger gleiche oder sogar höhere Kohlensäurewerte resultieren. Dabei kann eine Reduktion bis auf $\frac{1}{300}$ des Volumens zustande kommen. Die Deutung dieser Vorgänge ist nicht leicht. Auch beim Warmblüter sehen wir oft gegen Ende des Hungers ein Ansteigen der Verbrennungen, doch sind das meist prämortale Erscheinungen, während bei den Würmern dies ohne vitale Schädigungen Wochen und Monate andauern kann, so daß nachher die Auf-fütterung in vollkommen normaler Weise wieder möglich ist. Trotz dieser beträchtlichen Unterschiede liegt doch der Gedanke, daß es sich um prinzipiell gleiche Vorgänge wie beim Warmblüter handelt, sehr nahe, zumal wenn man bedenkt, wieviel langsamer die ganzen Lebensvorgänge bei den niederen Tieren sich vollziehen.

Überblickt man das vorliegende Material bei niederen Tieren im ganzen, so ergibt sich, daß im Hunger in der Regel die Oxydationen, auch bezogen auf die Einheit der Masse, meist erheblich abnehmen, daß aber in einer Schlußperiode wieder Steigerungen auftreten können. Kleine Säugetiere (Ratten, Mäuse) eignen sich zu Hungerversuchen nicht, weil dieser Eingriff für sie zu deletär ist. Da sie hinsichtlich des Verhältnisses von Oberfläche zu Inhalt besonders ungünstig gestellt sind, ist ihre Stoffwechselintensität, auf die Gewichtseinheit bezogen, besonders groß, z. B. bei der Maus 33,3mal größer wie beim Ochsen. So kommt es, daß, selbst bei periodischem Hunger jeden 2. Tag der auf die Einheit des rapide abnehmenden Körpergewichts oder der Oberfläche reduzierter Energieumsatz rapide absinkt (GROEBBELS⁴, ASZÓDI⁵). Nach GROEBBELS⁴ soll allerdings das Maximum der Stoffwechselsenkung schon nach 24 Stunden erreicht sein. Was sich im Hungerstoffwechsel bei Kaltblütern in Monaten, bei großen Warmblütern in Wochen abspielt, drängt sich aus den genannten Gründen bei den kleinen Warmblütern auf wenige Tage zusammen. Charakteristisch ist auch hier wieder nicht nur die absolute, sondern auch die relative Einschränkung der Verbrennungen. Hungerversuche an kleinen Vögeln (Tauben, Buchfink, Singdrossel usw.) liegen von GROEBBELS⁶ vor. Im allgemeinen wird von

¹ BRUNOW, H.: Z. allg. Physiol. **12**, 216 (1912).

² CHILD, C. M.: Amer. J. Physiol. **48**, 231, 273 (1918/19).

³ HYMANN, S. H.: Amer. J. Physiol. **54**, 399 (1920); **48**, 340 (1919); J. of exper. Zool. **37**, 47 (1923); **40**, 473 (1924), gem. mit B. H. WILLER u. V. A. RIFERSBURG.

⁴ GROEBBELS, F.: Z. physiol. Chem. **122**, 104 (1922).

⁵ ASZÓDI, Z.: Biochem. Z. **152**, 472 (1924).

⁶ GROEBBELS, F.: Biol. Zbl. Bd. 47, H. 6 (1927).

diesen, vor allem wenn sie sehr klein sind, der Hunger schlecht vertragen, vor allem, wenn die chemische Wärmeregulation schlecht ausgebildet ist. Auch bei diesen Tieren zeigt sich als Regel, daß auch bei annähernd gleichbleibender Temperatur die Oxydationen weit rascher absinken als das Körpergewicht.

Bei mittleren Warmblütern, wie Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden, schienen die Verhältnisse zunächst anders zu liegen. So läßt sich nachstehende Tabelle 1 mit Versuchen von RUBNER¹ bei einem 9 Tage hungernden Meerschweinchen zwar erhebliche Abnahmen der Gesamtcalorienproduktion von 101,1 auf 69,1 erkennen, aber die auf die Gewichtseinheit und den Tag bezogenen Zahlen nahmen nicht ab.

Tabelle 1. Stoffwechsel beim hungernden Meerschweinchen. (Nach RUBNER.)

Tage des Hungers	Körper- gewicht in g	Stickstoffaus- scheidung in g	Gesamt- calorien Cal	Calorien aus		Calorien	
				Eiweiß	Nicht- eiweiß	Energie aus Eiweiß %	pro Tag und pro kg (Durchschnitt)
1.	672	0,200	101,1	5,30	95,8	5,3	157,3
2.	625	0,417	102,6	11,05	91,55	10,8	
3.	582	0,395	89,9	10,5	79,4	11,2	
4.	550	0,332	77,1	8,8	68,3	11,4	148,2
5.	524	0,332	72,4	8,8	63,6	12,1	
6.	498	0,343	75,7	9,1	66,4	12,0	
7.	474	0,205	74,4	5,4	69,0	7,3	154,4
8.	450	0,285	65,1	7,5	57,6	11,5	
9.	428	0,294	69,1	7,8	61,3	11,3	

Ähnlich fielen ältere und neuere Versuche bei Hunden aus. So fanden PETTENKOFER und VOIT² am 2. Hungertag 38,8, am 8. 38,7 Cal pro 1 kg. Aus neuerer Zeit sei ein Versuch von AWOROFF³ erwähnt, der einen Hund 66 Tage bis zum Tode, der bei einem Körpergewichtsverlust von 62% eintrat, hungern ließ (vgl. genaue Angaben und Tabellen bei BENEDICT⁴). Je nach dem Stadium des Hungers lassen sich hier 4 Perioden unterscheiden, in den ersten 2 Versuchsabschnitten sank die Wärmeproduktion pro 1 kg von dem Normalwert von 63,5 Cal auf 55,4 bzw. 55,96 Cal ab, also um ca. 13—12%, um dann im dritten Abschnitt mit 61,53 Cal wieder annähernd die Norm zu erreichen, die schließlich in der Schlußperiode um 7% (mit 68 Cal) überschritten wurde. Ganz entsprechend verlief auch der zweite 44tägige Versuch des gleichen Autors in PASHUTINS Apparat.

In diesem Versuche finden wir zum ersten Male ein deutliches Absinken des Stoffwechsels in den beiden ersten Hungerperioden, dem aber merkwürdigerweise in den bisherigen Besprechungen keinerlei prinzipielle Bedeutung beigegeben wurde. Das Hauptinteresse galt der Frage, wie die sekundären Steigerungen des Stoffwechsels zu deuten seien. Die nächstliegende Annahme, die z. B. auch BENEDICT⁴ macht, führt diese Erscheinung auf eine relative Zunahme des lebendigen Protoplasmas in der gleichen Gewichtseinheit zurück. Tatsächlich zeigen auch die in der Literatur vorliegenden N-Analysen kleinerer Warmblüter im normalen und im Hungerzustande deutliche Zunahmen, die allerdings 10%

¹ RUBNER, M.: Z. Biol. 27, 214 (1881).

² PETTENKOFER, M. v. u. C. VOIT: Z. Biol. 5, 369 (1869).

³ AWOROFF, P.: Metab. of matter and energ. in the organ. during complet inunition Diss. St. Petersburg. Ausführliche Inhaltsangabe bei BENEDICT: Zitiert auf S. 213 (Zus.).

⁴ BENEDICT: Zitiert auf S. 213 (Zus.).

nur ausnahmsweise überschreiten (RUBNER¹, BOECHTLINGK², TERROINE, BRENNMANN und FEUERBACH³). Sie sind also im Durchschnitt gerade von der Größe wie in den AWROROFFSchen Versuchen. Die gegen diese Deutung von TERROINE und ZUNTZ⁴ vorgebrachten Bedenken scheinen mir um so weniger berechtigt, als nicht alles N-haltige Material Eiweiß ist, und der Anteil des lebendigen Plasmas daran wohl sicher im Hunger, in dem das Reserveeiweiß rasch hinwegschmilzt, bald zunimmt.

Bei der gemästeten Gans ist die Abnahme der Oxydationen im Hunger gleichfalls sehr gering, von 53,5–54,2 Cal auf 50 am 11. Hungertage (HÁRI⁵).

Auch ein neuerer Hundeversuch von HÉDON⁶ im Stoffwechselminimum läßt keine sicheren Unterschiede zwischen den einzelnen Hungertagen erkennen, das gleiche gilt für die drei Versuchsreihen von M. KUNDE⁷. So besteht RUBNERS^{8,9} Satz, daß die Wärmeproduktion im Hunger pro Kilogramm Gewicht gleich bleibt, auch heute noch im großen und ganzen für mittlere Säugetiere zu Recht. Daß er für Kaltblüter und kleine Tiere nicht zutrifft, wurde schon gezeigt. Aber gewisse Einschränkungen müssen auch für Hunde gemacht werden, indem sehr häufig im Anfang sich deutliche Abnahmen und bei sehr langem Hunger

Tab. 2. Wärmeproduktion eines hungerten Ochsen pro Quadratmeter Körperoberfläche pro 24 Stunden.

Zahl des Hungertages	Bei normaler Nahrungszufuhr Cal	Bei Unterernährung Cal
1	1,800	1,290
2	1,470	1,110
3	1,530	1,180
4	1,450	1,220
5	1,420	1,230
6	1,500	1,200
7	1,410	1,270
8	1,500	1,240
9	1,510	1,230
10	1,410	1,150
11	1,360	
12	1,400	
13	1,340	
14	1,300	

gegen Ende ausgesprochene Steigerungen vorkommen. Auf den ersteren Punkt haben früher schon v. HOESSLIN¹⁰ und VOIT¹¹ hingewiesen. Auch eine eigene Versuchsreihe RUBNERS⁹ spricht gegen die strenge Gültigkeit seines Satzes. Ersteres ist vor allem dann der Fall, wenn die Nüchternwerte im Normalzustande schon an der oberen Grenze der Norm liegen. So sahen GRAFE und GRAHAM¹² bei einem Hunde von 20 kg ein Absinken von 52,5 auf 45 Cal pro Kilogramm in 21 Tagen.

Systematisch, technisch einwandfreie Versuche bei ganz großen Säugern (Ochsen) liegen erst aus den letzten Jahren von BENEDICT und RITZMANN¹³ (vgl. dort auch die ältere Literatur) vor.

Die für die Hauptfrage wichtigsten Ergebnisse bringt Tabelle 2. Auch hier sehen wir wieder die gewaltige Abnahme der Verbrennung, auf die Einheit der Oberfläche bezogen von 1800 Cal am 1. Hungertag bis auf 1300 Cal am 14., also um 33%. Doch gelten diese

¹ RUBNER, M.: Biol. Gesetze. Marburg 1887.

² BOECHTLINGK, R. R.: Soc. d. biol. St. Petersburg 2, 387 (1896).

³ TERROINE, E. F., BRENNMANN u. FEUERBACH: Arch. internat. Physiol. 20, 466 (1925).

⁴ TERROINE, E. F. u. E. ZUNTZ: Le Metabolisme de base, press. univers. de France. Paris 1925.

⁵ HÁRI, P.: Biochem. Z. 78, 313 (1917).

⁶ HÉDON, L.: Arch. internat. Physiol. 21, 45 (1923).

⁷ KUNDE, M.: J. metabol. Res. 3, 399 (1923).

⁸ RUBNER, M.: Zitiert auf S. 215.

⁹ RUBNER, M.: Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Leipzig u. Wien: Deuticke 1902.

¹⁰ HOESSLIN, H. v.: Arch. Anat. u. Physiol. 1888, 339.

¹¹ VOIT, E.: Z. Biol. 51, 147 (1901).

¹² GRAFE, E. u. W. GRAHAM: Hoppe-Seylers Z. 73, 1 (1911).

¹³ BENEDICT u. RITZMANN: Carnegie-Inst. Publ. 1925.

Zahlen nur für das vorher normal ernährte Tier, dessen Nüchternumsatz mit 2100 außerordentlich hochliegt.

War vorher durch eine längere Unterernährung der Körperbestand schwer geschädigt, so zeigt sich, daß das am 14. Hungertage vorher erreichte Minimum innerhalb 10 neuer Hungertage nicht mehr nennenswert weiter zu reduzieren ist.

β) Versuche bei Menschen.

Die Versuche beim Menschen im Hunger ergeben im Durchschnitt ein anderes Verhalten wie die Beobachtungen beim mittleren Tiere. Was dort Ausnahme ist, wird hier zur Regel. Eine ausführliche Besprechung der großen bis 1915 vorliegenden Literatur findet sich in BENEDICTS großer Hungermographie, die gleichzeitig eine große eigene Versuchsreihe bringt.

Aus den letzten Jahren sind die langdauernden Untersuchungen von TIGERSTEDT¹, LABBÉ und STÉVENIN² und KLEITMAN³ zu erwähnen. Die in finnischer Sprache erschienene Originalarbeit von TIGERSTEDT ist mir leider nur in einem kurzen Referate von YLPPÖ zugänglich. Aus diesem geht jedoch als wichtigste Tatsache hervor, daß in dem 24tägigen Versuch die Wärmeproduktion am 1. Hungertag vom Normalwerte von 36,7 Cal auf 28,8 Cal pro Kilogramm absank und dann sich zeitweise bis auf 22,6 Cal verminderte. Die Versuche von TAKAHIRA sind japanisch erschienen. Die wichtigsten Ergebnisse bringt Tabelle 4, die der Arbeit von KLEITMAN entnommen ist.

In Tabelle 3 sind die wichtigsten neueren Hungerversuche beim Menschen, soweit sie mit einwandfreier Methodik durchgeführt und in ihren Einzelheiten mir bekannt waren, zusammengestellt. Die Wärmeproduktion ist für die einzelnen Hungertage auf die Gewichtseinheit reduziert, doch ergaben die auf die Oberfläche bezogenen Zahlen prinzipiell das gleiche Verhalten (vgl. GRAFE⁴).

Die Durchschnittswerte der 22 Versuchsreihen, zu denen im Prinzip auch TIGERSTEDTS Beobachtungen passen, lassen eine mit der Länge des Hungers zunehmende Abnahme der Verbrennungen erkennen, die von 30,2 Cal pro Kilogramm am 1. Hungertag bis auf 17,0 am 42. Tage absinkt.

Sieht man die Versuche im einzelnen durch, so finden sich beträchtliche Unterschiede, nur der Anstieg am 2. Hungertag fehlt selten, er kann auch mehrere Tage andauern, wie in den Versuchen 20–22. Die erhöhten Werte bei CETTI am 7. und 8. Hungertage sind wohl durch heftige Darmkoliken bedingt.

Besonderer Erwähnung verdienen die beiden längsten Versuchsreihen, diejenige von BENEDICT⁵ bei LEVANZIN (Nr. 19) und von LABBÉ und STÉVENIN², die ihre Beobachtungen bis zum 42. Hungertag ausdehnten. Gerade diese beiden Untersuchungen zeigen das relative Absinken besonders deutlich. Bei LEVANZIN gehen die Zahlen langsam und ziemlich gleichmäßig von 27,1 am 1. Hungertag bis auf 22,5 Cal pro Kilogramm am 23. Hungertage herunter, dann erfolgt ein kleiner Anstieg, so daß der Wert am letzten Hungertage 23,4 beträgt. Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese geringe Zunahme zufälliger Natur ist, doch spricht dagegen der allmähliche Anstieg. Wir haben also hier anscheinend ein Analogon zu dem terminalen Anstieg in manchen Tierversuchen, und die dort angestellten Erwägungen gelten wohl auch hier.

¹ TIGERSTEDT, C.: Das Fasten vom physiologischen Standpunkt betrachtet. Finska Lak.selsk. Hb. 63. 33 (1921) (finn.) Ref. von Ylppö: Kongr. Zbl. 18. 161 (1921).

² LABBÉ, M. u. H. STÉVENIN: Arch. des mal. de l'app. dig. et de la nutr. 15. 631 (1925).

³ KLEITMAN, N.: Amer. J. Physiol. 11. 233 (1926).

⁴ GRAFE, E.: Monographie, S. 110.

⁵ BENEDICT, F. G.: A study of prolonged fasting Publ. 1915, Nr. 203.

Tabelle 3. Das Verhalten der Wärmeproduktion beim menschlichen

Personalien	Alter Jahre	Geschlecht	Anfangs- gewicht kg	Tag			
				1. Cal	2. Cal	3. Cal	4. Cal
1. Cetti	26	männl.	57,0		29,0		29,0
2. Breithaupt . . .	21	"	60,7		28,7		28,7
3. Cand. med. J. A.	21	"	67,8	33,2	32,0	31,2	31,2
4. B. F. D.	21	"	67,3	31,0	31,9	32,1	—
5. A. L. L.	22	"	72,9	30,1	31,3	—	—
6. A. L. L.	22	"	73,8	26,6	29,8	28,3	27,5
7. S. A. B.	23	"	58,2	34,2	32,4	31,0	28,9
8. S. A. B.	23	"	59,1	31,9	31,1	30,6	29,7
9. S. A. B.	23	"	59,1	29,7	29,9	30,8	30,8
10. S. A. B.	23	"	61,6	30,6	31,2	31,2	31,3
11. H. E. S.	19	"	57,1	34,5	36,9	—	—
12. C. R. Y.	18 ³ / ₄	"	69,3	28,5	31,5	—	—
13. A. H. M.	24	"	62,0	28,1	29,5	—	—
14. H. C. K.	21	"	71,5	31,2	35,3	—	—
15. H. R. D.	17	"	55,6	34,6	34,9	—	—
16. N. M. P.	18 ¹ / ₂	"	67,6	31,5	35,1	—	—
17. D. W.	20	"	79,0	27,5	29,3	—	—
18. M. K.	27	weibl.	58,0	—	—	—	—
19. Levanzin. . . .	40	männl.	59,6	27,1	26,6	26,4	25,2
20. M. K.	?	?	55,5	24,3	28,1	28,8	30,6
21. Fr. H.	?	?	61,8	—	24,9	—	26,4
22. ?	42	männl.	62	28,8	32,6	—	—
Durchschnittszahlen:				30,2	31,5	30,0	29,0

Besonders ausgesprochen ist der Abfall in der Reihe von LABBÉ und STÉVENIN, hier gehen die Zahlen von 28,8 sogar auf 17,0 Cal herunter. Bezieht man die Werte auf die Einheit der Oberfläche (pro Quadratmeter und 1 Stunde), so sinken die Werte sogar von 45,5 auf 21,7 Cal herab, d. h. unter die Hälfte.

Dieser Sturz setzt ziemlich plötzlich am 10. Hungertage ein und unterschreitet sogar am 30. den Schlußwert, doch ist dieser Tatsache bei den stärker oszillierenden Werten der beiden letzten Wochen keine besondere Bedeutung beizulegen. Prinzipiell die gleichen Erscheinungen kehren in den Versuchen von TAKAHIRA¹ und KLEITMAN² wieder, über welche Tabelle 4. der Originalarbeit von KLEITMAN² entnommen, orientiert. Die prozentuale Verminderung des Umsatzes, bezogen auf die Einheit der Oberfläche, ist fast so groß wie die absolute Abnahme des gesamten Organismus. Wir haben also entgegen älteren Auffassungen hier eine wohl begründete Regel vor uns. Woher die vielfache bestehenden Abweichungen (vgl. z. T. Versuch 20 und 21) vom Grundtyp bedingt sind, läßt sich schwer angeben. Es sind individuelle, wahrscheinlich konstitutionelle Verlaufseigentümlichkeiten, die so oft auf dem Gebiete des Stoffwechsels die Beurteilung komplizieren und vorläufig einer weiteren Analyse spotten. Viele Versuche sind auch zu kurz, und es wäre sehr gut möglich, daß sich das Absinken bei längerer Dauer doch noch eingestellt hätte, zumal die deutlichen Ausschlüge meist erst mit dem 6. bis 10. Hungertage einsetzen.

¹ TAKAHIRA: Inst. of Nutrit. Review 1, 96 (1925). (Japanisch.)

² KLEITMAN: Zitiert auf S. 217.

Hunger. (Calorien pro 1 kg an den einzelnen Hungertagen.)

	6.	7. u. 8.	9. u. 10.	15. u. 16.	18. u. 19.	22. u. 23.	25.	30. u. 31.	42.	Autor (Methodik)
	Tag									
	Cal	Cal	Cal.	Cal	Cal	Cal	Cal	Cal	Cal	
28,4 22,8		31,7	29,3	—	—	—	—	—	—	LEHMANN u. ZUNTZ ¹ (Zuntz-Geppert) TIGERSTEDT-JOHANSSON ² (Tigerstedt-Apparat)
2				—	—	—	—	—	—	
				—	—	—	—	—	—	
0 0	27,5	28,0	—	—	—	—	—	—	—	BENEDICT ³ (Respirationscalorien- meter)
				—	—	—	—	—	—	
				—	—	—	—	—	—	
				—	—	—	—	—	—	
				—	—	—	—	—	—	
7	24,2	25,0	23,5	23,1	22,9	22,5	22,8	23,4	—	GRAFE ⁴ (Jaquet-Apparat)
5	30,8	28,1	26,6	27,3	—	—	—	—	—	BENEDICT ⁵ (Respirationsapparat)
	26,5	25,5	23,5	22,7	—	—	—	—	—	M. KUNDE ⁶ , BENEDICTS (tragbarer Respirations- apparat)
2	30,3	—	25,7	20,4	22,0	18,4	21,8	15,7	17,0	LABBÉ u. STÉVENIN ⁷
2	27,2	25,2	25,7	23,6	23,2	20,5	22,3	19,6	17,0	

Tab. 4. Der Effekt des Fastens auf Körpergewicht, Grundumsatz und Grundwärmeproduktion auf Gesamtgewicht und Oberfläche, in den Versuchen von LABBÉ, TAKAHIRA und KLEITMAN.

Untersucher	Anzahl der Faststage	Körpergewicht			Grundumsatz Cal in 24 St.			Cal pro kg in 24 St.			Cal pro qm in 24 St.		
		vor Hunger	nach Hunger	Verlust	vor Hunger	nach Hunger	Verlust	vor Hunger	nach Hunger	Verlust	vor Hunger	nach Hunger	Verlust
		kg	kg	%	kg	kg	%	kg	kg	%	kg	kg	%
LABBÉ u. Mitarb.	41	62,8	46,0	27	1787	782	56	26,6	17,0	36	1039	521	49
TAKAHIRA I.	12	50,2	42,9	14	1410	1067	24	28,1	24,8	13	904	739	19
TAKAHIRA II.	16	43,5	36,0	17	1278	917	28	29,4	25,4	14	929	722	22
TAKAHIRA III.	17	48,1	41,8	13	1322	928	30	27,5	22,2	19	905	679	25
TAKAHIRA IV.	26	77,0	64,7	16	1655	1122	32	21,5	17,4	20	940	688	27
TAKAHIRA V.	30	57,9	45,5	21	1525	935	39	26,4	20,6	22	919	624	32
KLEITMAN.	42	65,5	48,9	25	1517	978	36	24,1	19,5	19	904	639	29

¹ LEHMANN, MÜLLER, MUNK, SENATOR u. ZUNTZ: Virchows Arch. **131**, Suppl. (1893).

² JOHANSSON, SÖNDEN, LANDERGREEN u. TIGERSTEDT: Skand. Arch. Physiol. **7**, 29 (1897).

³ BENEDICT, F. G.: Carnegie Inst. Publ. **1907**, Nr 77.

⁴ GRAFE, E.: Z. physiol. Chem. **65**, 21 (1910).

⁵ BENEDICT, F. G.: A study of prolonged fasting Publ. **1915**, Nr 203.

⁶ KUNDE, M.: Zitiert auf S. 216.

⁷ LABBÉ, M. u. H. STÉVENIN: Zitiert auf S. 217.

Selbst die Versuche 20 und besonders 21 lassen nach dieser Zeit eine deutliche Abnahme erkennen. Je länger die Versuche dauern, um so wertvoller sind sie gerade für diese Frage.

Die festgestellte Regel gilt nicht nur für die erwachsenen Menschen, sondern auch für *Kinder*. So fanden SCHLOSSMANN und H. MURSCHHANSER¹ beim Säugling nach 48stündigem Hunger 60,8—62,2 Cal, nach 72stündigem Fasten 54,3 Cal pro Kilogramm. Ähnliches läßt sich auch den Versuchen bei etwas älteren Kindern von TALBOT, DALRYMPLE und HENDRY² entnehmen. Das Absinken der Oxydationen ist vor allem in den amerikanischen Versuchen so stark, daß die Körpertemperatur nicht mehr auf normaler Höhe festgehalten werden kann, also ein ähnliches Verhalten wie bei den kleineren Säugetieren.

Zur Erklärung des relativ starken Absinkens der Verbrennungen im Hunger ist z. B. von RUBNER³ gerade die Tatsache des Absinkens der Körpertemperatur sowie eine erhebliche Einschränkung der Bewegungen in länger dauernden Versuchen geltend gemacht worden. Sicher ist, daß erniedrigte Körpertemperaturen an und für sich schon mit erniedrigtem Stoffwechsel einhergehen. Mit demselben Rechte läßt sich auch das Umgekehrte behaupten, daß die erniedrigte Temperatur nicht die Ursache, sondern die Folge der verminderten Oxydationen ist. Wie dem auch sei, jedenfalls sind derartige Fälle mit Temperatursenkungen nicht geeignet, das relative Absinken der Verbrennungen im Hunger zu erklären.

Dafür liegen die Verhältnisse beim Erwachsenen günstiger, da hier meist die Temperaturen sich nicht ändern. Auch motorische Momente lassen sich hier manchmal mit Sicherheit ausschließen, da BENEDICT⁴ bei LEVANZIN das gleiche Absinken auch in den Nachtversuchen feststellen konnte.

Da für die Intensität der Verbrennungen die Menge des lebendigen Protoplasmas maßgebend ist, so wäre zu erwägen, ob nicht dieses im Hunger in stärkerem Maße abnimmt, wie die übrigen Körpersubstanzen. Nach den oben-erwähnten Untersuchungen von RUBNER⁵, BOEGHTLINGK⁶ sowie TERROINE⁷ und seinen Mitarbeitern trifft das aber für kleinere Säugetiere nicht zu, im Gegenteil, der N-Gehalt wird etwas größer. Aber auch bei den Menschen ist es sehr unwahrscheinlich, da nach VOITS⁸ Berechnungen bei CETTI am 1. und 2. Hungertag 128, an den letzten 116 Cal auf 100 g Organstickstoff entfallen, bei LEVANZIN sind nach meinen Berechnungen die entsprechenden Zahlen für den ersten Hungertag 107, für den 16. 92, den 31. 93 Cal.

Die von BENEDICT⁴ gegebene Erklärung, daß die auch relativ abnehmende Oxydationsenergie auf „a variation in intensity of a true stimulus to cellular activity“ zurückzuführen sei, ist mehr eine Beschreibung, denn eine Deutung und läßt die Frage offen, wodurch dieser verminderte Oxydationsantrieb bedingt ist. Da alle anderen vom Standpunkte der Stoffwechselphysiologie zunächst näherliegenden Erklärungen versagen, ist man meines Erachtens gezwungen, in dem stetig abnehmenden Vorrat an Nahrungsstoffen, der sich ja auch im Blute oft als Abnahme von Zucker- und Eiweißgehalt äußert, die Ursache der abnehmenden Zersetzungsenergie in den geschilderten Fällen zu erblicken. Es liegt also eine zunehmende Ökonomie im Ablaufe der wichtigsten Lebensfunktionen vor, eine

¹ SCHLOSSMANN, A. u. H. MURSCHHANSER: *Biochem. Z.* **56**, 355 (1915); **58**, 483 (1914).

² TALBOT, F. B., A. J. DALRYMPLE u. M. F. HENDRY: *Amer. J. Dis. Childr.* **30**, 491 (1925).

³ RUBNER, M.: Monographie, S. 275, zitiert auf S. 216.

⁴ BENEDICT, F. G.: Monographie. Zitiert auf S. 213.

⁵ RUBNER, M.: Zitiert auf S. 216. ⁶ BOEGHTLINGK: Zitiert auf S. 216.

⁷ TERROINE: Zitiert auf S. 216.

⁸ VOIT, E.: *Z. Biol.* **51**, 147 (1901).

„Anpassung des Stoffwechsels an die Not“, wie PFLÜGER¹ sie treffend bezeichnet, ein Schulbeispiel für seine teleologische Mechanik im Sinne der Selbststeuerung des Organismus. Das Nahrungsmaterial beherrscht den Umsatz, nicht das Bedürfnis der Zelle. Gleichsinnig wie der Stoffwechsel reagieren meist auch Puls-, Atemfrequenz und Blutdruck (CATHCART² und BENEDICT³).

Etwas schwieriger verständlich ist der erneute Anstieg, der bei sehr langdauerndem Hunger auch beim Menschen manchmal auftritt (vgl. vor allem den Versuch von LEVANZIN und vielleicht den I. Versuch von M. KUNDE).

Vermutlich gelten hier die gleichen Erwägungen wie für die Tiere, doch läßt sich nicht ausschließen, daß der gleichzeitig ansteigende Eiweißumsatz mit seiner dynamischen Wirkung daran schuld ist. Prämortale Einflüsse dürften wohl nur da angenommen werden, wo trotz Nahrungszufuhr das Leben nicht mehr zu retten ist.

b) Art und Menge der zersetzten Nährstoffe.

Wie unter normalen Lebensbedingungen zersetzt der hungernde Organismus in erster Linie das am leichtesten oxydable Körpermateriel, nämlich das Glykogen. Das gilt generell anscheinend für alle Tiere. Die im Anfange des Hungers noch etwas erhöhten respiratorischen Quotienten sowie die Organanalysen zeigen das mit voller Sicherheit. Bei niederen, fettarmen Organismen bestreitet dann das Eiweiß den Hauptteil der Verbrennungen, schließlich sogar ausschließlich. Bei den höheren Tieren, insbesondere den Warmblütern, ist jedoch das Fett die Hauptbetriebssubstanz, das kann sogar zeitweise bis zu 90% der Fall sein. TIGERSTEDT⁴ berechnet für seine Versuchsperson bei 24stündigem Hunger im Durchschnittswert für das Fett einen Wert von 83,8% (gegenüber 3,1% für Kohlehydrate und 13,1% für Eiweiß).

Die Zersetzung dieses N-freien Nahrungsmaterials zeigt insofern gewisse Abweichungen gegenüber der Norm, als es in vielen Fällen mit eintretendem Kohlehydratmangel zur Bildung und Ausscheidung von Acetonkörpern kommt. Merkwürdigerweise ist das bei den meisten Versuchstieren nur andeutungsweise der Fall, vor allem beim Hunde, der selbst im maximalen Pankreasdiabetes nur ganz niedrige Zahlen hat. Beim Menschen kommt es ausnahmslos zu einer Ketonurie, aber von oft sehr verschiedenem Ausmaße. Die Werte schwanken zwischen wenigen Gramm, wie z. B. bei LEVANZIN (BENEDICT⁵), und ziemlich beträchtlichen Zahlen (ca. 15 g β -Oxybuttersäure, BRUGSCH, BÖNNINGER und MOHR, BAUMSTARK und HIRSCH⁶, GRAFE⁷).

Es ist früher viel darüber diskutiert worden, ob außer der Acidose noch besondere Anomalien im Abbau von Kohlehydrate, Fett und Aminosäuren bestanden. So schlossen ZUNTZ und LEHMANN⁸ aus abnorm niedrigen respiratorischen Quotienten, daß Eiweiß und Fett nicht normal verbrannt würden, da bei dem Mißverhältnis von CO_2 und O_2 ein kohlenstoff- und sauerstoffreicher Rest im Körper abgelagert würde, der schließlich mit Wahrscheinlichkeit als Glykogen aus Eiweiß angesprochen wurde.

¹ PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. **77**, 473 (1899).

² CATHCART: Biochem. Z. **6**, 109 (1907).

³ BENEDICT, F. G.: Carnegie Inst. Publ. **1915**, Nr 203.

⁴ TIGERSTEDT, C.: Zitiert auf S. 217.

⁵ BENEDICT, F. G.: Monographie, zitiert auf S. 213.

⁶ BRUGSCH, TH.: Z. exper. Path. u. Ther. **1**, 419 (1905) und gemeinsam mit MOHR, BÖNNINGER, BAUMSTARK u. HIRSCH: Ebenda **3**, 638 (1907).

⁷ GRAFE, E.: Hoppe-Seylers Z. **65**, 21 (1910).

⁸ ZUNTZ u. LEHMANN: Zitiert auf S. 219.

Heute hat der Streit über diese Frage nur noch historisches Interesse, da durch neuere langfristige Versuche (BENEDICT¹, GRAFE² u. a.) die Basis für die ZUNTzsche Hypothese hinfällig geworden ist. Die respiratorischen Quotienten waren in diesen Beobachtungen stets normal, zumal wenn für die Acidose entsprechende Korrekturen vorgenommen werden.

Die abnorm niedrigen Quotienten in den älteren kurzfristigen Versuchen, die neuerdings auch bei LABBÉ und STÉVENIN³ wiederkehren, sind wahrscheinlich durch temporäre CO₂-Retentionen bedingt (vgl. die Auseinandersetzungen bei GRAFE⁴). Irgendeine Bedeutung für den intermediären Stoffwechsel kommt ihnen nicht zu. Dabei soll selbstverständlich nicht geleugnet werden, daß in geringem Umfange, z. B. Aufrechterhaltung des Blutzuckers im Hunger eine Zuckerbildung aus Eiweiß dauernd vorhanden ist, doch kann diese rein rechnerisch nicht so groß sein, daß er den respiratorischen Quotienten erheblich unter 0,7 herabdrückt.

Über das Verhalten des *Eiweißumsatzes*, der hier nur in seiner energetischen Bedeutung gewürdigt werden soll, liegen außerordentlich zahlreiche Untersuchungen vor (vgl. außer den in Tabelle 1 mitgeteilten Reihen ältere Literatur bei BENEDICT⁵, neuere Untersuchungen bei WATANABE und SASSA⁶ sowie JUNKERSDORF und LIESENFELD⁷). Einzelzahlen haben hier kein Interesse, es kann sich nur darum handeln, die Grundzüge des N-Stoffwechsels im Hunger zu schildern. Eiweiß- und N-Umsatz sind aber an und für sich nicht identisch, doch entfällt im Hunger 90% des im Harn erscheinenden Stickstoffs auf Eiweißzersetzung, der Rest verteilt sich auf die hier nicht interessierenden Purinkörper, Kreatin, Kreatinin usw. So wird für unsere Frage kein nennenswerter Fehler begangen, wenn aus dem N-Umsatz ohne weiteres auf den Eiweißumsatz geschlossen wird. Auch in anderen Fällen wird das der Einfachheit halber geschehen.

Bei den niederen Tieren bestreitet das Eiweiß, wie schon oben erwähnt, nahezu den ganzen Hungerstoffwechsel. Für normalgenährte, mittelgroße Tiere hat E. VOIT⁸ auf Grund zahlreicher älterer Versuche der Literatur die Beteiligung des Eiweißes an den Gesamtverbrennungen auf 7,3—16,5% berechnet.

Für den protrahierten Hungerzustand besteht der VOITSche Satz⁹, daß die Eiweißverbrennungen gegenüber den Fettverbrennungen relativ um so größer sind, je kleiner das Tier und umgekehrt, zu Recht. So kommt es, daß die genannten Zahlen von E. VOIT⁸ bei kleineren Tieren gegen Ende der Hungerzeit bei erschöpftem Fettdpot manchmal sehr erheblich überschritten werden, so in der oben (S. 215) mitgeteilten Versuchsreihe von RUBNER¹⁰ beim Meerschweinchen am 7. Hungertage um nahezu das Doppelte.

Beim Menschen liegen die Zahlen meist etwas höher, in den ersten 2 Hungerwochen deckt das Eiweiß den Bedarf mit etwa 15—20%, später können die Werte bis 10% herabgehen.

Sicht man bei besonders gearteten Fällen, vor allem solchen, bei denen die Hungerversuche bis zum Tode fortgesetzt werden, ab, so läßt doch der Ablauf der Eiweißzersetzungen bei Warmblütern und Mensch gewisse gleichmäßige

¹ BENEDICT, F. G.: Monographie, zitiert auf S. 213.

² GRAFE, E.: Zitiert auf S. 221.

³ LABBÉ, M. u. M. STÉVENIN: Zitiert auf S. 219.

⁴ GRAFE, E.: Monographie, zitiert auf S. 212.

⁵ BENEDICT, F. G.: Monographie, zitiert auf S. 213.

⁶ WATANABE, R. u. R. SASSA: Z. Biol. **64**, 373 (1914).

⁷ JUNKERSDORF, P. u. FR. LIESENFELD: Pflügers Arch. **214**, 250 (1926).

⁸ VOIT, E.: Zitiert auf S. 216. ⁹ VOIT, E.: Z. Biol. **14**, 57 (1878).

¹⁰ RUBNER, M.: Zitiert auf S. 215.

Grundzüge erkennen. Die ersten Tage der Nahrungsentziehung stehen so unter dem Einflusse der vorausgegangenen Nahrung, sowohl hinsichtlich ihrer Menge wie ihrer Zusammensetzung als auch dem Ernährungszustand des betreffenden Organismus nach, daß die hier gefundenen N-Zahlen im Harne eine gewaltige Streuung zeigen. Sie pflegen um so größer zu sein, je reichlicher die Eiweißzufuhr und der Eiweißbestand des Körpers ist, doch treten hier manchmal auch anfangs ein reichlicher Glykogen- und Fettgehalt des Körpers eiweißschützend ein. Ein Maximum der N-Ausscheidung liegt gewöhnlich am 3. – 5. Hungertage. Da dies zeitlich mit der Erschöpfung der Glykogenvorräte zusammenfällt, bestehen hier wohl ursächliche Zusammenhänge (PRAUSSNITZ¹, LANDERGREN² u. a.). Für die abnehmenden Kohlehydratdepots tritt zunächst das Eiweiß in die Bresche, doch ist das gewöhnlich nur eine flüchtige Erscheinung. Die 2. Woche hindurch besteht meist eine gewisse Konstanz der täglichen N-Ausscheidung, sofern nicht Schwankungen der Diurese gewisse Variationen bedingen. Die Mittelzahlen für Männer bewegen sich dabei im Durchschnitt um 10–12, der Frauen um ca. 7–8 g. Diese Continua dauert verschieden lang, je kleiner und schlechternährter die Organismen, um so kürzer. Während in manchen Fällen dann in einer 3. Periode sich eine deutliche Tendenz zum Absinken einstellt (vgl. z. B. E. und O. FREUND³, GRAFE⁴, JUNKERSDORF und LIESENFELD⁵ u. a.), bleiben meist, zumal beim Menschen, die Zahlen auch weiter konstant, zumal wenn man die eingetretene Gewichtsabnahme in Betracht zieht. Dies Verhalten ist oft, wenn auch anscheinend nicht gesetzmäßig, mit dem gleichsinnigen Ablauf der Gesamtoxydationen verknüpft. HÁRI⁶ hat die Größe des minimalen auf die Oberfläche bezogenen Energieumsatzes in Beziehung zur Menge des zerfallenen Körpereißes gesetzt, doch kann hier von einer Gesetzmäßigkeit nicht einmal bei seinen eigenen Beobachtungen gesprochen werden. Die meisten Hungerversuche, vor allem beim Menschen, schließen in diesem Stadium ab. In anderen Reihen, beim Menschen (vgl. z. B. JUNKERSDORF und LIESENFELD⁷), vor allem bei kleinen Tieren, aber auch hier nicht regelmäßig, kommt es im Schlußabschnitt genau wie beim Gesamtstoffwechsel zu einem sekundären Neuanstieg der Eiweißzersetzungen. Es kann das auch da der Fall sein, wo eine Restitution hinterher möglich ist. Besonders hohe Grade erreicht diese Steigerung aber in den tödlich endenden Hungerversuchen, im sog. *prämortalen* Eiweißzerfall. Auch hier besteht keine Gesetzmäßigkeit in dem Sinne, daß diese Erscheinung notwendig dem Hungertod vorausgeht, das zeigen vor allem die Versuchsreihen von AWOROFF⁸ und WITSCH⁹ sehr deutlich. Es fragt sich, ob man die reparablen und irreparablen terminale Destruktion des Körperproteins auch hinsichtlich seiner Genese scharf voneinander trennen kann. Die erstere ist doch wahrscheinlich der Auftakt zur zweiten Form, in die sie bei einer gewissen Dauer spontan übergeht.

Diese anscheinend von FRERICHs¹⁰ zuerst beschriebene terminale Eiweißdestruktion im Hunger haben dann vor allem C. VOIT¹¹, RUBNER¹² und MAY¹³,

¹ PRAUSSNITZ, M.: Z. Biol. **24**, 151 (1892).

² LANDERGREN: Skand. Arch. Physiol. **14**, 167 (1903).

³ FREUND, E. u. O. FREUND: Wien. klin. Rdsch. **1901**, Nr 5/6.

⁴ GRAFE, E.: Zitiert auf S. 221.

⁵ JUNKERSDORF u. LIESENFELD: Zitiert auf S. 222.

⁶ HÁRI, P.: Biochem. Z. **66**, 1 (1914).

⁷ JUNKERSDORF u. LIESENFELD: Zitiert auf S. 222.

⁸ AWOROFF: Zitiert auf S. 215.

⁹ WITSCH, K.: Pflügers Arch. **211**, 185 (1926).

¹⁰ FRERICHs, E. T.: Virchows Arch. **1848**, 479. ¹¹ VOIT, C.: Z. Biol. **2**, 326 (1866).

¹² RUBNER, M.: Z. Biol. **17**, 214 (1881). ¹³ MAY, R.: Z. Biol. **30**, 31 (1894).

von dem der Name prämortale Steigerung stammt, näher studiert. Er kommt bei jeder Tierart vor (Literatur bei HÁRI¹), kann sich aber individuell außerordentlich verschieden äußern, sowohl hinsichtlich des Beginnes, des Verlaufs wie der absoluten Werte, die ihr Maximum meist unmittelbar vor dem Tode erreichen. VOIT² führt den terminalen Eiweißzerfall darauf zurück, daß mit zunehmendem Fettschwund in steigendem Maße das Protoplasmaeiweiß den Calorienbedarf decken muß und daß, wenn diese Zerstörung der lebendigen Körpersubstanz einen bestimmten Grad erreicht hat, der Tod unvermeidliche Folge ist. Diese älteste Theorie ist meines Erachtens auch heute noch am ansprechendsten und wird den Tatsachen in einfachster Weise gerecht. Demgegenüber denken SCHULZ³, und ihm sich anschließend PÜTTER⁴, an eine durch progredienten Zelluntergang hervorgerufene Autointoxikation des Körpers als Ursache. Die für diese Ansicht ins Feld geführten Beobachtungen von SCHWARZ⁵, KOLL⁶ und SWIRSKY⁷ sind teils nicht eindeutig, teils kontrovers (vgl. z. B. die entgegengesetzten Versuche von M. KAUFMANN⁸), jedenfalls meines Erachtens nicht geeignet, diese besondere Hypothese notwendig zu machen.

Auch die Behauptung von MANSFELD und HAMBURGER⁹, daß die Thyreoidea eine entschiedene Rolle in der Genese des prämortalen Eiweißzerfalles spielen soll, weil bei schilddrüsenlosen Tieren eine ausgesprochene Steigerung fehlte, hat wenig für sich, zumal wenn man bedenkt, daß diese so oft auch ohne besondere Eingriffe fehlen kann (vgl. auch die Kritik von HÁRI¹). Bezüglich der besonderen Verhältnisse des Hungerstoffwechsels im Winterschlaf sei auf dies. Handbuch 19, ferner die Darstellung von MORGULIS¹⁰, verwiesen.

II. Der Stoffwechsel bei der Unterernährung.

Neuere zusammenfassende Darstellungen.

ROSENSTERN, J.: Über Inanition im Säuglingsalter. *Erg. inn. Med.* **7**, 332 (1911). - STEPP, W.: Einseitige Ernährung und ihre Bedeutung für die Pathologie. Ebenda **15**, 257 (1917). - HOFMEISTER, F.: Über qualitativ unzureichende Ernährung. *Erg. Physiol.* **16**, 1, 510 (1918). - BENEDICT, F. G., W. R. MILES, P. ROTH u. H. MONMOUTH SMITH: Human vitality and efficiency under prolonged restricted diet. *Carnegie Inst. of Wash. Publ.* **1919**, Nr. 280. - SCHITTENHELM-SCHLECHT: Die Ödemkrankheit. *Z. exper. Med.* **9**, 1 (1919). - MAASSE, C. u. H. ZONDECK: Das Hungerödem. Eine klinische und ernährungsphysiologische Studie. Leipzig: Thieme 1920. - POLLAG, S.: Die Ödemkrankheit. Berlin: August Hirschwald 1920. - LOEWY, A.: Die Unterernährung. *Ergeb. der gesamten Medizin*, herausgegeben von BRÜGSCH, **2**, 42 (1920). - BÜRGER, M.: *Erg. inn. Med.* **18**, 189 (1920). - LUSK, G.: The physiological Effect of undernutrition. *Physiologic. Rev.* **1**, 523 (1921). - UTHEIM, K.: Advanced chronic nutritional disturbances in Infancy. *J. metabol. Res.* **1**, 803 (1922). - MORGULIS, S.: Hunger und Unterernährung, deutsche Übersetzung. Berlin: Julius Springer 1923. - BENEDICT, F. G. u. E. G. RITZMANN: *Carnegie Inst. Publ.* **1924**, Nr. 342.

Die Unterernährung ist dem Hunger wesensgleich. Auch hier ist der Körper gezwungen, zur Aufrechterhaltung seiner Lebensfunktionen seine eigenen Bestände anzugreifen. Der Unterschied besteht darin, daß das nicht gleich in vollem Umfange nötig ist, da die Nahrungszufuhr von außen nicht völlig fehlt.

¹ HÁRI, P.: *Pflügers Arch.* **116**, 123 (1919). ² VOIT, C.: Zitiert auf S. 216.

³ SCHULZ, FR. N.: *Pflügers Arch.* **76**, 379 (1899).

⁴ PÜTTER, A.: *Naturwiss.* **9**, 31 (1921).

⁵ SCHWARZ: Inaug.-Diss. Würzburg 1896.

⁶ KOLL: Inaug.-Diss. Würzburg 1897.

⁷ SWIRSKY: *Arch. f. exper. Path.* **41**, 143 (1898).

⁸ KAUFMANN, M.: *Z. Biol.* **41**, 78 (1901).

⁹ MANSFELD, G. u. E. HAMBURGER: *Pflügers Arch.* **152**, 50 (1913).

¹⁰ MORGULIS, S.: Monographie, zitiert auf S. 213

sondern nur unter den Bedarf mehr oder weniger stark herabgesetzt ist, so daß das Defizit dem Körper entnommen werden muß. Dies langsamere Dahinschmelzen seiner Gewebe ermöglicht es dem Organismus, die Unterernährung länger auszuhalten und sich diesem Zustande allmählicher und besser anzupassen, als es beim akuten, totalen Nahrungsentzug möglich ist. Während Hunger eindeutig definiert ist, kann Unterernährung sehr verschiedenartige Dinge bedeuten. Gewöhnlich wird darunter ganz allgemein ein herabgesetzter Brennwert der im übrigen qualitativ gegenüber der Norm nicht veränderten Nahrung verstanden. Außer dieser quantitativen kalorischen Unterernährung gibt es aber auch qualitative Minderwertigkeiten der Kost bei normalen Caloriengehalt. Das Defizit kann sich auch auf einzelne Nahrungsbestandteile beziehen, demgemäß gibt es eine Eiweiß-, Kohlehydrat-, Fett-, Wasser-, Mineralsalz- und Vitaminunterernährung. Diese verschiedenen Formen können sich sowohl in ihren symptomatischen Bildern wie in ihrer Beeinflussung des Stoffwechsels sehr verschiedenartig auswirken. Der Endeffekt ist, sofern das partielle Defizit nicht beseitigt wird, in allen Fällen aber schließlich der gleiche: der Tod des Organismus. Das von LIEBIG für die Pflanzenernährung aufgestellte Minimumgesetz gilt in vollem Umfange auch für die Tiere und den Menschen. Fehlt nur einer der Bausteine des Organismus, und sei er der unbedeutendste und an Menge geringfügigste, auf die Dauer, so ist der Tod unvermeidlich.

Da die Verhältnisse des Wasser-, Mineral- und Vitaminhaushaltes an anderen Stellen dieses Handbuchs zur Darstellung kommen, sollen hier nur die Einwirkungen der kalorischen Unterernährung sowie des Defizits an einem der drei organischen Nährstoffe geschildert werden.

1. Quantitative (kalorische) Unterernährung.

a) Der Gesamtumsatz.

α) Beobachtungen bei Tieren.

Systematische Untersuchungen bei niederen Tieren fehlen meines Wissens (Literatur über gelegentliche Angaben bei N. F. SCHULZ¹ und LANGE²), es ist hier fast ausschließlich der Hunger untersucht worden, der bei dem minimalen Stoffwechsel ja außerordentlich lange oft ausgedehnt werden kann.

Unterernährungsversuche, welche den Gesamtstoffwechsel berücksichtigen, liegen bei fast allen wichtigeren Versuchstieren von der Ratte bis zum Stier vor. Da ihre Ergebnisse in den prinzipiell wichtigsten Punkten übereinstimmen, seien hier nur die wichtigsten bei verschiedenen großen Tieren angeführt.

Tabelle 5, einer Arbeit von Z. ASZODI³ entnommen, zeigt, wie eine periodische Unterernährung (Wechsel von Hunger- und Fütterungstagen) bei der Ratte Körpergewicht und Oxydationen auf die Einheit der Körperoberfläche bezogen, beeinflußt. In 8 Tagen betrug die Gewichtsabnahme über 20%. Bereits am 2. Tage geht die Wärmebildung schon 11%, am 3. schon um 22% (von 874

Tabelle 5. Der Einfluß der Unterernährung auf den Energieumsatz bei der Ratte. (Nach ASZODI.)

Datum	Körpergewicht	Energieumsatz
		auf 1 qm Körperoberfläche reduziert.
	g	kcal
29. XI.	209	874
1. X.	187	776
3. X.	178	685
5. X.	165	699
7. X.	159	577

¹ SCHULZ, N. F.: Oppenheimers Handb. d. Biochem., 2. Aufl., 7, 24 (1927).

² LANGE, K.: Vgl. das einschlägige Kap. dieses Bandes.

³ ASZODI, Z.: Biochem. Z. **132**, 472 (1924).

auf 776 bzw. 685), am letzten sogar um 34% gegenüber dem Anfange herab. Diese Zahlen betreffen, wie nochmals betont sei, nicht die absoluten, sondern die auf gleiche Einheit bezogenen, also relativen Werte. Der besonders intensive Stoffwechsel dieser kleinen Tiere wird also unter dem Einfluß der Unterernährung auf² herabgedrückt, und auch damit gelingt es noch, die Lebensfunktionen aufrechtzuerhalten, wenn auch die Temperaturen dabei in einzelnen Versuchen absinken.

Ganz analog wie bei Ratten kann auch bei Kaninchen der O₂-Verbrauch pro Kilogramm mit zunehmender Unterernährung erheblich absinken (ALBITZKY¹), doch braucht das nicht der Fall zu sein (V. V. PASHUTIN^{2,3}).

Bei Hunden haben schon VOIT und PETTENKOFER⁴ sich mit dieser Frage beschäftigt. Bei 6wöchiger Unterernährung fiel das Gewicht ihres Hundes von 34,4 kg auf 30,0 kg, die Wärmebildung von 1100 auf 997 Cal; die Kilogrammwerte blieben dabei annähernd gleich (32,2 gegenüber 32,9 Cal pro Kilogramm).

Wie schon BENEDICT⁵ feststellte, sind diese Beobachtungen aus mehrfachen Gründen für das in Frage stehende Problem nicht ausreichend.

Wichtiger ist in einer Versuchsreihe beim Hunde RUBNERS⁶ Befund, daß mit zunehmender Unterernährung und Gewichtsreduktion die Verbrennungen deutlich absanken, und zwar von 63,3 auf 54,7 Cal pro Kilogramm.

Diese Beobachtung, die zu seinen Hungerversuchen nicht recht paßte, wird allerdings als Ausnahme angesehen und mit veränderter Lebhaftigkeit und Fettbeschaffenheit in Zusammenhang gebracht.

Stets sank der Umsatz auf Oberfläche und Gewichtseinheit in den Beobachtungen von V. V. PASHUTIN³ sowie von FALTA, GROTE und STÄHELIN⁷. In neuerer Zeit haben vor allem MORGULIS und DIAKON⁸ (unter ZUNTZ) beim Hunde den Einfluß der Unterernährung studiert.

In dem über 1 Jahr bis zum Tode sich hinziehenden Versuche sank das Gewicht um fast 60% ab (von 10,0 auf 4,2 kg). Das Verhalten des respiratorischen Gaswechsels ließ zwei verschiedene Perioden deutlich erkennen, einen ersten langdauernden Abschnitt mit relativ starker Abnahme der Oxydationen und eine kurze Endperiode mit einer deutlichen Steigerung. Die pro Quadratmeter berechnete Wärmeproduktion sank unter einer Gewichtsabnahme auf zirka die Hälfte in ca. 10 Monaten von 931 Cal bei 10 kg Anfangsgewicht auf 631 Cal, also um ca. $\frac{1}{3}$. Der zweite Abschnitt umfaßte die letzten Lebenswochen, in denen nur noch 0,8 kg verloren wurden; er brachte einen erneuten Anstieg auf fast die ursprüngliche Höhe (921 Cal pro Quadratmeter). Hier kehren also die gleichen Verhältnisse wie im Hunger wieder, und die dort angestellten Erwägungen gelten in vollem Umfange auch für den maximal reduzierten Ernährungszustand durch Unterernährung.

Eine weitere im BENEDICTschen Laboratorium angestellte 9wöchige Versuchsreihe teilt MORGULIS⁹ in seiner Monographie mit. Sie zeigt insofern eine

¹ ALBITZKY: Zitiert bei V. PASHUTIN.

² PASHUTIN, I. A.: The metabolism of animals during insuffic. feeding etc. Diss. Petersburg 1895, zitiert bei BENEDICT.

³ PASHUTIN, V. V.: General and experim. pathol. St. Petersburg 1902 (russ.), zitiert bei BENEDICT.

⁴ PETTENKOFER u. VOIT: Z. Biol. **7**, 433 (1871).

⁵ BENEDICT, F. G., W. R. MILES, P. ROTH u. MONMOUTH SMITH: Carnegie Inst. Publ. **1919**, 280.

⁶ RUBNER, M.: Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung, S. 295 Leipzig u. Wien: Deutsche 1902.

⁷ FALTA, W., F. GROTE u. K. STÄHELIN: Hofmeisters Beiträge **9**, 333 (1907).

⁸ ZUNTZ, N. zusammen mit MORGULIS u. DIAKON: Biochem. Z. **55**, 341 (1913).

⁹ MORGULIS: Hunger und Unterernährung. Deutsche Ausgabe, S. 234. Berlin: Julius Springer 1924.

Abweichung, als hier im Verhalten des Grundumsatzes drei Abschnitte sich unterscheiden lassen, ein primäres, rasches Absinken um über 20% schon in den ersten Tagen, relativ konstante Zahlen in der Hauptzeit und ein sekundärer erneuter Abfall gegen Ende, verbunden mit deutlichen Untertemperaturen. Die Versuchsdauer war wohl zu kurz, um den finalen Anstieg wie in MORELLIS erster Reihe erkennen zu lassen, doch besteht die Möglichkeit, daß dieses Tier auch im Endstadium prinzipiell anders auf die Unterernährung reagierte, zumal die Gewichtsabnahme (von 13,94 auf 8,27 kg) schon recht beträchtlich war.

HÄRIS¹ Versuche, die meist Abnahmen, vereinzelt aber auch Steigerungen der Oxydationen, erkennen lassen, waren zu kurzdauernd, um hier näher auf sie einzugehen.

Charakteristisch ist auch der Einfluß der Unterernährung bei sehr großen Säugern.

So sahen BENEDICT und RITZMANN² bei 11 Stieren, die 4½ Monate auf halbe Ration gesetzt waren, den unter gewöhnlichen Ernährungsverhältnissen 2150 Cal pro Quadratmeter Umsatz auf 1475 Cal herabgehen bei einem N-Verlust von 1300 g und einer Fetteinschmelzung von ca. 52 kg. Die Abnahme beträgt also fast 30%. Bemerkenswert sind hier die ungewöhnlichen hohen Normalzahlen, die RUBNERS Mittelwerte um fast 100% übertreffen. Bei den Eigentümlichkeiten der Wiederkäuerverdauung sind hier wirkliche Nüchternwerte wohl erst nach Tagen zu erhalten. Dazu kommt aber, worauf die amerikanischen Forscher ausdrücklich hinweisen, eine außerordentlich starke dynamische Wirkung der Nahrung, auch der eiweißarmen, die in ihrem Mechanismus noch keineswegs klaggestellt ist.

Wird eine Hungerperiode (vgl. Tabelle 2, S. 216) an die Unterernährung angeschlossen, so sinken in den ersten 10 Hungertagen die auf 1290 am 1. Hungertage erniedrigten Zahlen, nicht weiter ab. Ob nicht bei längerer Dauer des Hungers die Werte schließlich doch noch weiter gewichen wären, bleibt natürlich dabei eine offene Frage.

Ehe die Deutung dieser Oxydationseinschränkungen, die als Regel, wenn auch nicht als strenge Gesetzmäßigkeit bei der chronischen Unterernährung der Tiere gefunden wird, diskutiert wird, seien die analogen Verhältnisse beim Menschen kurz geschildert.

β) Untersuchungen beim Menschen.

Die ersten von physiologischer Seite gemachten Beobachtungen von VOIT³, VOIT und PETENKOFER⁴, RECHENBERG⁵ und BUYS⁶, können hier übergangen werden, da die Versuchsbedingung nicht immer eindeutig waren. Jedenfalls lassen sich ihnen abnorm tiefe Werte nicht entnehmen, dagegen wurden sehr bald von klinischer Seite (FR. MÜLLER¹, G. KLEMPERER⁵ und NEBELTAT⁶ u. a.) Beobachtungen vorgelegt, die kaum anders als durch die Annahme eines abnorm niedrigen Bedarfs zu erklären waren. Bestimmt wurden allerdings nur Caloriengehalt der Nahrung, N-Bilanz und Körpergewicht. Dabei zeigte sich, daß bei hochgradigster Abmagerung schon eine Nahrung mit minimal 13,5 Cal und 0,17 g N pro Kilogramm N-Gleichgewicht und Gewichtszunahme herbeiführen kann.

¹ HÄRIS, P.: Biochem. Z. **66**, 20 (1904).

² BENEDICT, F. G. u. RITZMANN: Zitiert auf S. 216.

³ Literatur bei E. GRAFE: Monographie, S. 133.

⁴ MÜLLER, FR.: Z. klin. Med. **16**, 503 (1889).

⁵ KLEMPERER, G.: Z. klin. Med. **1899**, 594.

⁶ NEBELTHAU: Zbl. inn. Med. **1897**, 977.

Da, wie v. NOORDEN¹ mit Recht betont hat, N-Bilanz und Gewichtskurve in pathologischen Fällen unzureichende Handhaben zur Beurteilung des Gesamtstoffwechsels sind, kann nur die Verfolgung des respiratorischen Gaswechsels hier Klarheit bringen.

Dies geschah zuerst in systematischer Weise durch SVENSON². Allerdings handelte es sich in seinen Beobachtungen nicht um eine gewöhnliche Unterernährung, sondern um hochgradig abgemagerte Typhuskranken in der Rekonvaleszenz. Trotzdem können sie hier herangezogen werden, weil nichts dafür spricht, daß für das Verhalten Unterernährter die Ursache der Unterernährung von irgendeiner Bedeutung ist. Bei einer von SVENSONS Kranken hatte ein 3 Monate lang dauernder Typhus das Gewicht bis auf 35–36 kg herabgedrückt. In den ersten Tagen der Rekonvaleszenz war der O₂-Verbrauch auf 1,77 bzw. 1,40 ccm pro Kilogramm herabgesetzt, den niedrigsten Werten, die überhaupt je beim Menschen ähnlich niedrigen Gewichts festgestellt wurden.

Auch diese ungewöhnlichen Zahlen bestanden nur an 2 Tagen, während die Nachbarwerte (vorher und nachher) fast doppelt so hoch sind; sie wurden vom Autor als Erschöpfungserscheinung aufgefaßt. Obwohl kein ausgesprochener Kollaps vorgelegen hat, muß man annehmen, daß es sich nur um vorübergehende Zustände handelt, denn 48 Stunden hindurch können die Verbrennungen ohne hochgradige Untertemperaturen nicht auf so niedrigem Stande beharren.

Trotzdem ist die Skepsis, die von manchen Seiten diesen Zahlen entgegengebracht wurde, nicht ganz berechtigt gewesen, denn ROLLY und HÖRNIG³, ROLLY und MELTZER⁴, GRAFE⁵, ROLLY⁶ bei Erwachsenen und dann neuerdings SCHICK, COHEN und BECK⁷ bei Kindern fanden einstimmig in der Rekonvaleszenz nach schweren Infekten ein ähnliches, wenn auch nicht so ausgeprägtes Absinken der Oxydationen, allerdings wird es bei der weit zweckmäßigeren Fieberdiät heute anscheinend immer mehr zur Ausnahme (SCHICK, COHEN und BECK⁷). Ähnlich niedrige Zahlen sahen MAGNUS-LEVY⁸ bei chronischer afebriler Lungentuberkulose (3,33 ccm pro 1 kg und 1 Minute bei 36,2 kg Gewicht gegenüber 4,11 später bei normalem Ernährungszustand und 52,2 kg), ALLEN und DU BOIS⁹ bei schweren Diabetikern unter dem Einfluß von ALLENS Unterernährungsregime (40% Abnahme pro Quadratmeter), sowie JOFFE, POULTON und RYFFEL¹⁰, mäßige Abnahmen bei nervöser Anorexie BOOTHBY und SANDIFORD¹¹. Aus den letzten Jahren berichtete EGGERT MÖLLER¹² (unter KNUD FABER) über vier Patientinnen im Alter von 16–30 Jahren, bei denen es unter dem Einfluß einer nervösen Anorexie zu erheblichen Gewichtseinbußen und Absenkungen des Grundumsatzes (nach KROGH) unter $\frac{3}{4}$ gekommen ist.

So zweifellos in den angeführten Fällen die Einschränkungen der Verbrennungen unter die Norm sind, so kann von einer strengen Gesetzmäßigkeit doch nicht gesprochen werden. Dafür liegen zu viele Erfahrungen mit ganz normalen Werten vor. Das gilt schon für ältere Angaben von MAGNUS-LEVY⁸.

¹ NOORDEN, v.: Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl., Bd. 1, S. 484 (1906).

² SVENSON, N.: Z. klin. Med. **43**, 86 (1901).

³ ROLLY u. HÖRNIG: Dtsch. Arch. klin. Med. **95**, 122 (1904).

⁴ ROLLY u. MELTZER: Dtsch. Arch. klin. Med. **97**, 274 (1904).

⁵ GRAFE, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **101**, 209 (1910).

⁶ ROLLY: Dtsch. Arch. klin. Med. **103**, 93 (1911).

⁷ SCHICK, B., COHEN, P. u. I. BECK: Amer. J. Dis. Childr. **31**, 238 (1926).

⁸ MAGNUS-LEVY, A.: Z. klin. Med. **60**, 199 (1906).

⁹ ALLEN, F. u. E. F. DU BOIS: Arch. int. Med. **17**, 1010 (1916).

¹⁰ JOFFE, POULTON, E. P. u. I. H. RYFFEL: Quart. J. Med. **12**, 334 (1919).

¹¹ BOOTHBY u. SANDIFORD: J. of biol. Chem. **54**, 767 (1912).

¹² MÖLLER, E.: Klin. Wschr., Jg. **3**, 1575 (1925).

KRAUS¹ und RICHTER², sowie neuere Untersuchungen bei unterernährten Studenten von JANSEN³. Daß selbst bei denkbar schwerster Unterernährung das Absinken der Verbrennungen völlig fehlen kann, zeigt eine *eigene* Beobachtung⁴ an einer 23,7 kg schweren Hysterica (von 38 Jahren und 148 cm Länge) mit habituellem Erbrechen. Hier entfielen 49,1 Cal auf das Kilogramm, 1174 pro Quadratmeter. Diese Zahlen, für die bei dem exzeptionellen Gewicht normale Vergleichsmaßstäbe nicht zu beschaffen sind, liegen anscheinend der oberen Grenze der Norm näher wie der unteren.

Angesichts den genannten Resultaten, die bei unterernährten Kranken erhalten wurden, drängt sich die Frage auf, wie gesunde Menschen auf die partielle Nahrungsentziehung reagieren. Seltsamerweise hat erst die zwangsweise Unterernährung während des Krieges solche systematischen Untersuchungen angeregt.

Von besonderer Bedeutung sind hier die Selbstbeobachtungen von ZUNTZ und LOEWY⁵, weil hier jahrzehnte hindurch Grundumsatz und Gewicht mit ganz geringen Schwankungen konstant blieben. Die Kriegsunterernährung bei ZUNTZ brachte einen Gewichtsverlust von 8 kg mit einer Einschränkung der Verbrennungen (pro Quadratmeter) um 7,5–10%.

Bei LOEWY betrug die Gewichtsabnahme zunächst 8,5%, die Minderung der Oxydationen pro Quadratmeter sogar bis maximal 17,2%. Obwohl das Gewicht dann bei ihm noch um weitere 6 kg absank, zeigte der Grundumsatz wieder steigende Tendenz, so daß 1917 wieder die älteren Normalwerte erreicht wurde. Hand in Hand damit ging ein erheblich gesteigerter Eiweißumsatz.

Eine weitgehende Aufklärung über die Eigentümlichkeiten des Unterernährungsstoffwechsels brachten erst die auf breiter Basis angelegten Versuche von BENEDICT und seinen Mitarbeitern⁶. Angeregt durch die damals in Deutschland immer mehr sich verschärfende Kriegsunterernährung unterwarfen sie 12 amerikanische Studenten einer fast 4 Monate langen, zum Teil recht starken Nahrungsentziehung (bis zu 40%), von der nur die Sonntage und die Weihnachtsferien ausgenommen waren. Die prinzipiell sehr wichtigen Resultate sind aus Tabelle 6 zu ersehen.

Das in den Stäben 4–10 (letzte Zeile) enthaltene wichtigste Resultat ist die Feststellung, daß bei einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 10,5% die Wärmeproduktion pro Kilogramm von 26,4 auf 21,6, also um 18% bezogen auf die Oberfläche von 479 auf 763, sogar um 22% abnimmt. Die Intensität der Verbrennungen hat also durch die Unterernährung eine sehr erhebliche Abnahme erfahren. Sieht man die Einzelversuche durch, so fehlt sie unter den 12 Versuchen nur bei Can (2. Reihe).

Durch diese umfassenden Untersuchungen ist der einwandfreie Beweis erbracht, daß Unterernährung das Oxydationsniveau in der Regel herabdrückt.

Wie ist das zu deuten und warum herrscht hier keine strenge Gesetzmäßigkeit? Es kehren hier die gleichen Erwägungen wie im Hunger wieder.

Schon die ersten klinischen Beobachter dachten an eine Anpassung an die verminderte Nahrungszufuhr, aber die klassische Stoffwechselphysiologie, die solche Erscheinungen zwar im Hunger auch schon gesehen hatte, aber als extreme,

¹ KRAUS, F.: Z. klin. Med. **22**, 449 (1893).

² RICHTER, I. P.: Berl. klin. Wschr. **1904**, 1271.

³ JANSEN: Dtsch. Arch. klin. Med. **124**, 1 (1918).

⁴ GRAFE, E.: Monographie S. 134.

⁵ LOEWY, A. u. N. ZUNTZ: Berl. klin. Wschr. **1916**, Nr 30; Biochem. Z. **90**, 244 (1918).

⁶ BENEDICT, F. G., MILES, W. R., ROTH, P. u. MONMOUTH SMITH: Monographie, zitiert auf S. 224.

Tabelle 6. Unternährungsversuche von BENEDICT und seinen Mitarbeitern.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Vor- stubs- person	Anfangs- gewicht (30.9.1917)	Gewicht am Ende der Unter- ernährung (3.2.1918)	Gesamt- gewichts- verlust in	Calorien- produktion (Grund- umsatz) bei normaler Diät	Calorien- produktion (Grund- umsatz) am Ende der Unter- ernährung (Mittel der drei letzten Tage)	Calorien pro kg bei normaler Diät	Calorien pro kg am Ende der Unter- ernährung	Calorien pro gm bei normaler Diät	Calorien pro gm am Ende der Unter- ernährung	Gesamt- N-Verlust des Körpers	Anzahl der Unter- ernäh- rungs- tage	Durch- schnittl. N-Verlust pro die
	kg	kg	%	Cal	Cal	Cal	Cal	Cal	Cal	g	g	g
Bro.	61.8	54.4	12.0	1,481	1,271	24.0	21.6	871	737	153.48	83	1.85
Can.	79.8	69.3	13.2	1,758	1,590	22.0	22.0	893	834	155.77	84	1.85
Kon.	69.0	61.5	10.9	1,818	1,429	(26.4)	23.1	(1,021)	846	233.08	57	4.09
Gar.	71.3	63.0	11.6	1,815	1,450	25.5	22.2	992	808	168.95	86	1.96
Cal.	66.8	61.0	8.7	1,698	1,427	25.4	21.7	974	783	162.45	86	1.89
Mon.	68.8	60.6	11.9	1,858	1,544	27.0	25.3	1,027	897	134.07	86	1.56
Moy.	63.5	57.8	9.0	1,638	1,331	25.8	23.3	926	796	230.31	83	2.77
Pea.	69.3	61.3	11.5	1,766	1,295	25.5	21.4	887	769	206.14	86	2.40
Pec.	64.3	59.1	8.1	1,589	1,217	24.7	20.5	908	716	252.85	87	2.91
Spe.	63.5	55.7	12.9	(1,734)	1,279	27.3	(22.4)	990	(766)	130.15	61	2.13
		(13.12.17)			8.12.17				(8.12.17)			
Tom.	59.5	55.1	7.4	1,526	1,217	25.6	22.5	882	740	48.66	78	0.62
Vea.	65.8	58.5	11.1	1,604	1,264	24.4	21.6	891	740	159.70	76	1.86
Im	67.0	59.8	10.5 %	1,686	1,367	25.2	21.6	979	764	ca. 150 g		
Durch- schnitt		(59.8 niedrigst, Gewicht)	(12.1 % unter Zu- legung d. grunde- niedrigst. Gewichts)	Cal	Cal	Cal	Cal	Cal	Cal	(in Grupp. resp. Apparat.)	(in Grupp. resp. Apparat.)	

Da Kon. erst später
in Versuch kam, sind die
Anfangswerte bei der
Errechnung des Durch-
schnitts nicht mitge-
rechnet.

Da Spe. wegen Krank-
heit am 18. 12. den Ver-
such abbrechen mußte,
sind bei Feststellung des
Durchschnitts die Zahl-
en nicht in Betracht
gezogen. 8. 12. letzter
Tag sicheren Wohlbe-
findens.

bedeutungslose Ausnahmen ansah, konnte sich mit einer derartigen Deutung nicht befrenden, nur LUSK¹ macht hier eine Ausnahme.

So suchten LOEWY und ZUNTZ² ziemlich gewaltsam diese bei ihnen selbst beobachtete Oxydationsminderung auf eine relativ stärkere Abnahme der aktiven Zellsubstanz, die E. VOIT³ schon für besonders wichtig gehalten hatte, zurückzuführen.

Diese Deutung, die auch bei MORGULIS⁴ wiederkehrt, ohne daß von ihm der Versuch gemacht wird, neue Stützen heranzubringen, ist heute unhaltbar geworden.

Zunächst zeigen die oben (S. 216) erwähnten N-Analysen unterernährter Tiere ganz eindeutig, daß schon der N-Gehalt, erst recht aber wohl die Masse des lebendigen Protoplasmas prozentual gegenüber dem normalen Ernährungszustand eher zu- wie abnimmt.

Daß auch beim Menschen keinerlei Parallelismus zwischen N-Einbuße und Oxydationsverminderung besteht, zeigt ein Vergleich der Stäbe 7–10 einerseits und der N-Verluste (Stab 11) andererseits in Tabelle 6. Noch deutlicher geht dies Mißverhältnis aus der von LUSK¹ angefertigten Übersichtstabelle 7

Tabelle 7. Einfluß der Unterernährung auf Oxydationen, Gewicht und Eiweißbestand.

	Bei normaler Diät	Am Ende der Periode mit 1375 Calorien der Nahrung	Abnahme in %
Grundumsatz in Calorien	1745,0	1293,0	32,0
Calorien pro Kilogramm	25,7	20,4	20,0
Calorien pro Quadratmeter Körperoberfläche	872,0	647,0	27,0
Körpergewicht in Kilogramm	67,9	63,4	6,5
Körper-N in Gramm	2037,0	1972,0	3,2

hervor, in der die Beobachtungen von BENEDICT und seinen Mitarbeitern an einer 2. Gruppe von Studenten, die 3 Wochen lang einer besonders einschneidenden Unterernährung (Nettocalorienzufuhr von 1375 Cal bei einem Bedarf von zirka 4000 Cal) unterzogen wurden, zusammengefaßt sind. Einer Abnahme der Verbrennungen um 32% im Ganzen, um 20% pro Kilogramm und 27% pro Oberfläche entspricht eine Minderung des Körper-N um nur 3,2%. Mit vollem Recht haben schon LUSK¹ und Du Bois⁵ auf die entscheidende Bedeutung dieses Mißverhältnisses für die Theorie der Stoffwechsellminderung hingewiesen.

Es ist unverständlich, wie MORGULIS⁶ gegenüber der klaren und eindeutigen Sprache dieser Zahlen, mit denen nicht einmal eine Auseinandersetzung versucht wird, die oben erwähnte Theorie von ZUNTZ immer noch zu retten versucht.

Nach der Erledigung der Hypothese der relativ starken Protoplasma-verarmung bleibt nur die Annahme übrig, daß das herabgesetzte Nahrungsangebot und der abnehmende Ernährungszustand den Organismus zu einem ökonomischen Betrieb zwingt. Es liegt teleologisch gesprochen hier eine sehr zweckmäßige Anpassung vor.

¹ LUSK, G.: Physiologie. Rev. 1, 523 (1021).

² LOEWY u. ZUNTZ: Zitiert auf S. 229.

³ VOIT, E.: Z. Biol. 41, 147 (1901).

⁴ MORGULIS, S.: Monographie.

⁵ Du Bois, E. F.: Basal metabolism in health and disease. Philadelphia u. New York: Lea u. Febiger 1924, S. 165.

⁶ MORGULIS, S.: Monographie, zitiert auf S. 224.

Schwieriger ist es, sie in ihrem Mechanismus aufzuklären. BENEDICT und seine Mitarbeiter¹ denken an eine Abnahme der Stoffwechselreize durch Abnahme des Eiweißes in der Gewebsflüssigkeit. Tatsächlich kommt es, wie JANSSENS² Untersuchungen bei Hunger-Ödemkranken zeigten, zu einer Hypalbuminose, einer Hypoglykämie und Hypokalkämie, doch fragt es sich, ob die bei so schweren Störungen im Wasserhaushalt festgestellten Befunde ohne weiteres auf die gewöhnliche Unterernährung übertragen werden können. Auch fehlen gleichzeitige Respirationsversuche bei der Ödemkrankheit. Bei der starken Beeinflussung, die der Gesamtsatz durch innere Sekrete, besonders das Thyroxin erfahren kann, liegt der Gedanke nahe, für die Genese der Unterernährungsanpassung auf die Schilddrüse zu rekurrieren. Schon ältere Autoren haben diese Möglichkeit erwogen. In neuerer Zeit hat vor allem PLUMMER³ von einer Inaktivitätsatrophie der Schilddrüse und demgemäß von einem sekundären Hypothyreoidismus bei der Unterernährung gesprochen. Wäre diese Annahme von einer kausalen Verknüpfung von verminderter Schilddrüsentätigkeit und vermehrter Wärmeökonomie des Unterernährten richtig, so müßte bei schilddrüsenlosen Tieren die Anpassung ausbleiben. Systematische Untersuchungen in dieser Richtung liegen nicht vor. Einer zu ganz anderen Zwecken angestellten Versuchsreihe von GRAFE und REDWITZ⁴, in dem eine Hungerperiode vor und nach Schilddrüsenentfernung zum Vergleiche vorhanden sind, läßt sich allerdings entnehmen, daß der Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm im 10tägigen Hunger bei 19,5–20° von 22,17 auf 16,56 kg absank, während die Zahlen nach Thyreoktomie nur von 18,23 auf 17,58 Cal wichen.

Wenn dieser Versuch auch zweifellos in der geschilderten Richtung verwertet werden könnte, so kann man ihn doch nicht ohne weiteres verallgemeinern. Wenn es auch sehr unwahrscheinlich ist, daß der Einfluß der Unterernährung die Schilddrüse verschont, so fehlen doch klinisch bei Unterernährten alle Symptome des Hypothyreoidismus, worauf kürzlich MÖLLER⁵ mit Recht hinwies.

Wahrscheinlich dürften die Dinge so liegen, daß die Einwirkungen auf die Thyroidea denen auf die anderen Organe koordiniert sind und daß als Folge davon eine verminderte Thyreoidinproduktion sehr wohl denkbar ist. Ein Teil der Stoffwechsellinderung könnte also der Schilddrüse zur Last gelegt werden, aber sicher wohl nicht alles.

Wahrscheinlich handelt es sich doch um ein allgemeines zelluläres Problem. Das verminderte Nahrungsangebot zwingt alle Körperzellen, wenn auch wohl in verschieden starkem Grade, ihre Funktionen, darunter auch die vitalste, die Atmung, herabzusetzen. Zuerst F. MÜLLER⁶, ihm folgend MAGNUS-LEVY⁷ und in neuerer Zeit vor allem LUSK⁸ und GRAFE⁹ haben daher diese Erscheinungen als Anpassungsvorgänge angesprochen.

Noch schwieriger ist die Beantwortung der Frage, warum nicht bei allen Unterernährten die adaptive Minderung der Oxydationen sich findet. Auch hier wäre es sehr bequem, auf das Fehlen eines Hypothyreoidismus zu rekurrieren. An Beweisen für eine solche Hypothese fehlt es aber ganz. Eher könnte man

¹ BENEDICT, F. G., MILES, W. K., ROTH, P. u. H. MONMOUTH SMITH: Zitiert auf S. 224.

² JANSSENS, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **131**, 144, 330 (1920).

³ PLUMMER: J. amer. med. Assoc. **77**, 243 (1921).

⁴ GRAFE, E. u. E. v. REDWITZ: Z. physik. Chem. **119**, 125 (1922).

⁵ MÖLLER, E.: Zitiert auf S. 228.

⁶ MÜLLER, F.: Allg. Pathol. d. Ernährung in E. v. Leydens Handb. d. Ernährungstherapie, 2. Aufl., Bd. 1, S. 162 (1903).

⁷ MAGNUS-LEVY, A.: Zitiert auf S. 228.

⁸ LUSK, G.: Zitiert auf S. 231.

⁹ GRAFE, E.: Monographie, zitiert auf S. 212.

noch der Ansicht sein, daß die entgegengesetzt ausfallenden Untersuchungen nicht lange genug dauerten und daß bei genügend lange fortgesetzter Unterernährung die Anpassung immer eintreten würde.

Da für den Hunger dies Argument sicher nicht ausreicht, erscheint es sehr fraglich, ob wir bei der Unterernährung uns damit begnügen dürfen. Ehrlicher ist wohl die Antwort, daß die Gründe dieses wechselnden Verhaltens uns vorläufig noch ganz unbekannt sind. Wenn wir von besonderer Konstitution und individuellen Besonderheiten sprechen, so verbergen wir unsere Unwissenheit hinter Worten. Im Endeffekt ist das Rätsel genau das gleiche.

Die bisher geschilderten Verhältnisse betrafen nur Erwachsene.

Man sollte glauben, daß beim Stoffwechsel von Kindern (für junge Tiere fehlen meines Wissens Untersuchungen) die gleichen Wirkungen zutage treten würden.

Das Gegenteil scheint in der Regel der Fall zu sein. Deutliche Erhöhungen zeigt vor allem der atrophische Säugling (RUBNER und HEUBNER¹, SCHLOSSMANN², NIEMANN³, BAHRDT und EDELSTEIN⁴, MURLIN und HOOBLER⁵), doch liegen hier die Dinge besonders kompliziert, da diese Kinder de facto oft überernährt sind. Auch jenseits des Säuglingsalters sind von BENEDICT und TALBOT⁶, sowie BLUNT, NELSON und OLESON⁷ Erhöhungen gefunden worden, normale Zahlen kürzlich von CHI CHE WANG, KERN, FRANK und HAYS⁸. Ausnahmen mit deutlich verminderter Wärmeproduktion fanden sich nur bei HOWLAND⁹ und FLEMING¹⁰. Letzterer weist zur Erklärung der Widersprüche in der Literatur vielleicht ganz mit Recht darauf hin, daß die Umsatzerniedrigung bei Kindern erst bei Gewichtsverlusten unter 30% einsetzt. Dem entsprechen auch die Beobachtungen von WANG⁸ und seinen Mitarbeiterinnen.

b) Der Eiweißumsatz.

Die Verteilung der Oxydationen bei der Unterernährung auf die einzelnen Nährstoffe dürfte im großen und ganzen den gleichen Gesetzen folgen wie im Hunger. Sicher gilt das für die Defizits, die der Körper aus eigenen Beständen zu decken hat. Der übrige Teil der Verbrennungen richtet sich im wesentlichen nach Menge und Zusammensetzung der kalorisch unterwertigen Nahrung. Es ist sehr wahrscheinlich, wenn auch im Einzelfalle schwer exakt beweisbar, daß die gesamte Nahrungsmenge der Zersetzung verfällt, nur bei sehr hohem Kohlehydratgehalt mögen kleine Mengen dieses Nahrungsstoffes zur Schaffung der wichtigen Glykogenreserve der direkten Verbrennung entgehen.

Sofern die Unterernährung hochgradig ist, und die unzureichende Nahrung nicht fast ausschließlich aus Kohlehydraten besteht, bildet auch bei der Unterernährung wie beim Hunger das Fett den Hauptbetriebsstoff für die Lebensvorgänge.

Alles spricht dafür, daß die Umsätze in qualitativer Richtung in gleicher Weise wie in der Norm verlaufen. Vereinzelt sind auch hier abnorm tiefe respira-

¹ RUBNER, M. u. O. HEUBNER: Z. Biol. **38**, 315 (1899).

² SCHLOSSMANN, A.: Z. Kinderheilk. **5**, 241 (1912).

³ NIEMANN, A.: Jb. Kinderheilk. **74**, 663 (1911).

⁴ BAHRDT, H. u. F. EDELSTEIN: Z. Kinderheilk. **12**, 15 (1915).

⁵ MURLIN, I. R. u. B. R. HOOBLER: Amer. J. Dis. Childr. **9**, 81 (1915).

⁶ BENEDICT, F. G. u. F. B. TALBOT: Carnegie Inst. Publ. **1921**, Nr 302.

⁷ BLUNT, K., NELSON, A. u. H. C. OLESON: J. of biol. Chem. **49**, 247 (1921).

⁸ CHI CHE WANG, KERN, R., FRANK, M. u. B. HAYS: Amer. J. Dis. Childr. **32**, 350 (1926).

⁹ HOWLAND: Z. physiol. Chem. **74**, 1 (1911).

¹⁰ FLEMING, G. B.: Quart. J. Med. **14**, 171 (1921).

torische Quotienten beobachtet (so von KRAUS¹, SVENSON² und ZUNTZ³), doch gelten hier die gleichen Erwägungen wie für die analogen Befunde im Hunger. In den umfassenden, methodisch völlig einwandfreien großen Beobachtungsreihen von BENEDICT und seinen Mitarbeitern⁴ wurde nur einmal ein Wert (0.68) unter 0,7 gefunden, in der Regel lagen die Zahlen auch im Nüchternzustand deutlich darüber.

Zu einer Acidose kommt es nur dann, wenn der Kohlehydratgehalt der Nahrung nicht einmal 10% des Calorienbedarfes deckt (ZELLER⁵).

Ein besonderes Interesse hat schon seit 6 Jahrzehnten das Verhalten des *Eiweißstoffwechsels* bei der Unterernährung gefunden. Die historische Entwicklung der Stoffwechselforschung und ihrer Methoden brachte es mit sich, daß er zunächst isoliert ins Auge gefaßt und lediglich zur Eiweißzufuhr in Beziehung gebracht wurde. Es entstanden eine Fülle von zum Teil einander widersprechenden Beobachtungen, die in der Regel darauf hinausliefen, daß die N-Ausfuhr mehr oder weniger stark die N-Einfuhr übertrifft.

Überblickt man das recht beträchtliche, physiologische und klinische Material, aus dem hier nur die wichtigsten älteren und neueren Beobachtungen angeführt werden können, so werden die wechselnden Befunde verständlich. Der Wert der N-Bilanz hängt von einer Fülle von Faktoren ab, von denen der Ernährungszustand, die Art und Menge der voraufgegangenen Nahrung einerseits, sowie Größe und Zusammensetzung der zugeführten, kalorisch unzureichender Nahrung sowie Dauer der Unterernährung andererseits die wichtigsten sind. Dazu kommt noch eine Reihe von Umweltfaktoren, die besonderen Beanspruchungen des Stoffwechsels, z. B. bei Kranken (Fieber usw.), sowie vielleicht individuell verschiedene Reaktionsweisen, die in einzelnen Fällen als ungeklärter Rest übrigbleiben.

Aus dieser bunten Mannigfaltigkeit der Resultate gelingt es gleichwohl drei gesetzmäßige Verlaufstadien herauszuschälen, für deren Eintreten in erster Linie der jeweilige Ernährungszustand, der letztlich entscheidende Faktor und die Resultante aller exogenen und endogenen Unterernährungseinflüsse, den Ausschlag gibt.

Das erste Stadium ist charakterisiert durch seine stets negativen N-Bilanzen, gleichzeitig, ob viel oder wenig Eiweiß aufgenommen wird. Hier bewegt sich der Eiweißstoffwechsel in der beim normalen Organismus sehr engen Bindung zum Gesamtstoffwechsel. Im zweiten Stadium, dem die voraufgegangenen starken Eiweißenschmelzungen den Stempel aufdrücken, löst sich der Eiweißumsatz aus den Zusammenhängen mit dem Gesamtumsatz und folgt eigenen Gesetzen, welche der drohende Inanitionstod diktiert. Der Eiweißumsatz ist minimal und bereits mit ganz geringen Zufuhren aufrecht zu erhalten. Im letzten Stadium schließlich steigen unabhängig von der Zufuhr in Analogie zum prä-mortalen Eiweißgehalt beim Hunger die N-Ausscheidungen wieder stark an, die Bilanzen werden in zunehmendem Maße negativ.

Dauer der einzelnen Stadien und Übergang ineinander hängt in erster Linie von der Stärke und Dauer der Unterernährung sowie von dem Ernährungszustand zu Beginn der Nahrungsrestriktion ab.

Die meisten in der Literatur vorliegenden Beobachtungsreihen an Tieren und Menschen sind über das erste Stadium nicht hinausgekommen. Erst recht spärlich sind die Angaben über das dritte Stadium, dessen Eintreten ebenso

¹ KRAUS, F.: Zitiert auf S. 229. ² SVENSON, N.: Zitiert auf S. 228.

³ ZUNTZ, N. mit DIAKON u. MORGULIS: Zitiert auf S. 226.

⁴ BENEDICT u. Mitarbeiter: Monographie.

⁵ ZELLER, H.: Arch. f. Physiol. 1914, 213.

wie im Hunger selbst bei protrahiertem Verlaufe der Unterernährung nicht notwendig einzutreten braucht.

Das erste Stadium besitzt zweifellos praktisch das größte Interesse. Theoretisch ist es dadurch von Bedeutung, weil hier gerade die Beziehungen von Eiweißumsatz und Gesamtstoffwechsel, auf die RUBNER¹ so nachdrücklich hinwies, so klar zutage treten.

Sobald die Nahrung kalorisch den Bedarf untersteigt, kommt es zu Eiweißeinschmelzungen, selbst wenn die ganze Nahrungszufuhr aus Eiweiß besteht. Der Eiweißumsatz ist hier geradezu der feinste Indicator für die kalorische Insuffizienz oder Insuffizienz der Nahrung. So viel ich sehe, hat F. HIRSCHFELD² zuerst auf diese Zusammenhänge gerade bei der Unterernährung aufmerksam gemacht, wenn auch in einer Verallgemeinerung, die heute nicht mehr zutrifft. Von älteren Versuchen seien weiter erwähnt die Beobachtungen von KUMAGAWA, SIVÉN, CLOPAT, ROSEMAN, R. O. NEUMANN, RENVALL und CHITTENDEN (Literatur und Kritik bei MAGNUS-LEVY³). Aus neuerer Zeit sind am wichtigsten die Beobachtungen an Gesunden von JANSEN⁴ und BENEDICT und seinen Mitarbeitern⁵. JANSEN⁴ stellte bei seinen mäßig unterernährten Studenten und anderen Versuchspersonen der Kriegsdienstzeit fest, daß bei 1600 Bruttocalorien und 60,5 g Eiweiß am Tag bei einem Durchschnittsgewicht von 62,5 g Körpergewicht und einem Nüchternbedarf von 1400 Cal der Eiweißbestand weiter abnahm: erst eine Zulage 500 Cal in Form von Kohlehydraten stellte das Gleichgewicht her, obwohl auch diese Kost (mit nur 9,7 N) noch um ca. 30% unter dem Voitschen Kostmaß lag.

Stärker noch war die Unterernährung ($\frac{1}{2}$ – $\frac{2}{3}$ des Anfangsbedarfs) bei BENEDICTS⁵ Studenten (vgl. Tabelle 6). Sieht man die Zahlen in Stab II durch, so fällt die außerordentlich große Streuung der Werte für die N-Verluste auf (48,66–252,85 g im ganzen entsprechend – 0,62–4,09 pro die). Maßgebend dafür ist der anscheinend sehr verschiedene Ernährungszustand und Eiweißbestand zu Anfang des Experimentes. Die niedrigsten Zahlen finden sich bei dem Studenten Tom, der mit 59,5 kg bei 176 cm Länge zweifellos schon unterernährt in den Versuch eintrat. Dementsprechend findet sich auch bei ihm die geringste Gewichtsabnahme. Auch die Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel der Ödemkrankheit müssen hier Erwähnung finden, wenn auch die Frage, ob die Unterernährung hier das einzige kausale Moment ist, noch nicht spruchreif scheint (Literatur bei JANSEN⁶, SCHITTENHELM und SCHLECHT⁷, MYASE und ZONDECK⁸, POLLAG⁹ und BÜRGER¹⁰). Die meisten der hier untersuchten Kranken gehören zweifellos dem Stadium I an, nur unter dem Material von H. v. HOESSLIN¹¹ finden sich einzelne Ausnahmen.

Nach den geschilderten Beziehungen zum Gesamtstoffwechsel bietet die Genese der hohen Eiweißverluste dieses Stadiums keine Schwierigkeiten. Bei dem ungenügenden Kohlehydratgehalt der Nahrung muß das leicht verbrennliche Eiweiß über die Einfuhr hinaus als Calorienspender dienen, dabei pflegen

¹ RUBNER, M.: Arch. f. Hyg. **66**, 18 (1908).

² HIRSCHFELD, F.: Pflügers Arch. **41**, 533 (1887).

³ MAGNUS-LEVY, A.: in v. Noordens Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl., **1**, 301 (1906).

⁴ JANSEN, H.: Zitiert auf S. 229.

⁵ BENEDICT u. Mitarbeiter: Monographie, zitiert auf S. 224.

⁶ JANSEN, H.: Zitiert auf S. 229.

⁷ SCHITTENHELM u. SCHLECHT: Zusammenfassung. Zitiert auf S. 224.

⁸ MYASE, C. u. H. ZONDECK: Zusammenfassung. Zitiert auf S. 224.

⁹ POLLAG, S.: Zusammenfassung. Zitiert auf S. 224.

¹⁰ BÜRGER, M.: Zusammenfassung. Zitiert auf S. 224.

¹¹ HOESSLIN, H. v.: Arch. f. Hyg. **88**, 147 (1919).

ähnlich wie beim Hunger auch in der Unterernährung die Einbußen in den ersten Tagen am größten zu sein.

Von der für dies Stadium geschilderten Gesetzmäßigkeit im Verhalten der N-Bilanz gibt es meines Wissens nur eine, allerdings sehr bemerkenswerte Ausnahme bei einzelnen Fettsüchtigen. DAPPER¹ beschrieb hier zuerst, daß selbst bei einer Unterernährung bis $\frac{2}{5}$ des Bedarfs ein N-Gleichgewicht noch möglich ist. Diese Angaben wurden anfangs mit großer Skepsis aufgenommen; da sie aber durch MAGNUS-LEVY², HELLESEN³ und BORNSTEIN⁴ bestätigt wurden, so kann an ihrer Richtigkeit kein Zweifel sein. Die nächstliegende Annahme ist die, daß in diesen, übrigens sehr seltenen Fällen der große Fettvorrat des Körpers das Eiweiß vor dem Zerfall bewahrt hat, wofür auch gewisse Beobachtungen von RUBNER⁵ sprechen würden. Der Mechanismus bleibt allerdings völlig unklar, da nichts dafür spricht, daß das Fett der Adipösen leichter oxydabel ist wie das Normaler. Man wird hier um die Annahme zentraler Regulationswirkungen kaum herumkommen.

Gegen die Deutung, daß diese Kranken sich bereits im zweiten Stadium der Unterernährung befunden haben, spricht außer ihrer Paradoxie schon die Tatsache, daß das geschilderte Verhalten sich schon zu Beginn der Unterernährungskuren einstellte.

In das zweite Stadium treten die Unterernährten anscheinend erst dann ein, wenn die Abnahme des Protoplasmabestandes bereits bedrohliche Grade erreicht hat, und dementsprechend das Eiweißansatzbedürfnis besonders stark geworden ist. Charakterisiert ist dies Stadium dadurch, daß nunmehr ohne Rücksicht auf den Caloriengehalt der Kost schon mit niedrigen Eiweißzufuhren ein N-Gleichgewicht oder sogar an N-Ansatz erzielt werden kann. Schon ältere Versuche von E. VOIT und KORKUNOFF⁶, sowie F. N. SCHULZ⁷ lassen diesen Übergang vom 1. ins 2. Stadium deutlich erkennen. Besonders gut übersichtlich ist, weil fortlaufend auch der Nahrungsbedarf bestimmt wurde, die lange Versuchsreihe von MORGULIS⁸ unter ZUNTZ. Hier kam es erst nach 4 Monaten bei einem Gewichtsverlust von 9,85 auf 7,18 kg bei einer Nahrung, die nur $\frac{2}{3}$ des jeweiligen Bedarfs deckte und lediglich aus 60 g Fleisch und 35 g Reis (trocken) bestand, zum N-Gleichgewicht.

Unter den zahlreichen Studenten BENEDICTS⁹ ist nur einer (Tom) gegen Ende der Unterernährungsperiode in dies Stadium eingetreten. Weitere sehr instructive Beispiele finden sich bei von HÖSSLINS¹⁰ unterernährten Kriegsgefangenen und unter den von KESTNER¹¹ im Eppendorfer Krankenhaus untersuchten unterernährten Hamburgern. Mit 9,49 g N in der 1400 Cal in der Nahrung ließen sich fast stets schon deutliche Ansätze erzielen, unter Umständen wurden sogar von 6,8–1,7 g zurückbehalten.

Am frühesten bekannt und am zahlreichsten sind die Beobachtungen bei Kranken. Die grundlegenden Untersuchungen von FR. MÜLLER¹² und G. KLEMPERER¹³ wurden schon erwähnt, ihnen reihen sich ebenso beweisende Angaben

¹ DAPPER, G.: Z. klin. Med. **23**, 113 (1893).

² MAGNUS-LEVY, A.: Z. klin. Med. **33**, 304 (1897).

³ HELLESEN: Jb. Kinderheilk. **57**, 389 (1903).

⁴ BORNSTEIN: Berl. klin. Wschr. **1903**, 1192.

⁵ RUBNER, M.: Gesetze des Energieverbrauchs. Zitiert auf S. 226.

⁶ VOIT, E. u. KORKUNOFF: Z. Biol. **38**, 58 (1895).

⁷ SCHULZ, F. N.: Pflügers Arch. **76**, 379 (1899).

⁸ ZUNTZ mit DIAKON und MORGULIS: Zitiert auf S. 226.

⁹ BENEDICT, F. G. u. Mitarbeiter: Zitiert auf S. 224.

¹⁰ HOESSLIN, H. v.: Zitiert auf S. 235.

¹¹ KESTNER, O.: Dtsch. med. Wschr. **1919**, Nr. 9.

¹² MÜLLER, FR.: Zitiert auf S. 227. ¹³ KLEMPERER, G.: Zitiert auf S. 227.

von NEBELTAU¹, SVENSON² und v. NOORDEN³ an. Besonders stark pflegt das Ansatzbedürfnis in den ersten Tagen der Rekonvaleszenz nach schweren Infektionskrankheiten mit hochgradigen Gewebseinbußen zu sein (vgl. vor allem SVENSON²).

Der Grund für das prinzipiell konträre Verhalten des Eiweißstoffwechsels in diesem zweiten Stadium, seine Eigengesetzlichkeit und Loslösung von den ihn sonst beherrschenden Gesetzen des Gesamtstoffwechsels läßt sich leicht finden. Es ist das vollkommene Analogon zum Gesamtstoffwechsel: eine Anpassungserscheinung unter dem Zwange der zu Ende gehenden Nahrungsreserven des Körpers, teleologische Mechanik im Sinne PELÜGERS. Die Teleologie ist hier allerdings klarer wie der Mechanismus. Wir stehen hier vorläufig vor einem so undurchsichtigen biologischen Vorgang, daß es uns geradezu verwehren erscheinen will, ihn chemisch oder physikalisch-chemisch zu zergliedern.

Das dritte Stadium, charakterisiert durch erneuten Anstieg des Eiweißumsatzes bei gleichzeitiger Erhöhung der Gesamtoxydationen, ist meines Wissens nur zweimal beschrieben worden.

LOEWY⁴ beobachtete es an sich selbst, als er im ganzen 14 kg abgenommen hatte. Bei 1500 - 1800 Cal und 7—8 g N netto der Nahrung wurde nahezu das Doppelte an N im Harn (12,5—16,5 g) ausgeschieden. Erst auf eine Butterzulage von 200 g hin ließen sich die N-Werte auf 9,34 herabdrücken. Da die Gefahr rechtzeitig erkannt wurde, gelang es die damals noch reparablen Störungen wieder rückgängig zu machen. Daß diese Veränderungen bei einer gewissen Dauer nicht mehr reparabel sind und ohne merklichen Übergang in das irreversible Stadium und damit zum Tode führen, läßt sich mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit dem schon mehrfach zitierten, langen Unterernährungsversuch von MORGLIS und DIAKOW⁵ entnehmen, wenn auch leider in den entscheidenden Tagen die N-Bestimmungen im Harn Lücken aufweisen.

2. Partielle (qualitative) Unterernährung.

An dieser Stelle kann nur auf solche Untersuchungen eingegangen werden, die sich auf den Mangel an genügender Zufuhr eines der drei Hauptnährstoffe, Eiweiß, Fett und Kohlehydrate, beziehen, bezüglich des Defizits an anderen Nahrungsbestandteilen sei auf die einschlägigen Kapitel dieses Handbuches verwiesen.

Die Bedeutung des Fehlens eines wesentlichen Nahrungsstoffes läßt sich nur dann exakt beurteilen, wenn die übrigen in ausreichender Menge vorhanden sind und den Nahrungsbedarf kalorisch vollkommen decken.

Der Kreis der unter diesem Gesichtspunkte noch in Betracht kommenden Beobachtungen ist nicht sehr groß.

Die partielle Eiweißunterernährung deckt sich auf weite Strecken hin mit dem Eiweißminimum, auf dessen Darstellung durch BORNSTEIN in diesem Bande hier verwiesen werden kann. Um die besondere biologische Bedeutung des Eiweißes kennenzulernen, genügt es nicht, diesen Nährstoff aus der Nahrung fortzulassen und isodynam durch einen anderen zu ersetzen, sondern der Caloriengehalt muß so hoch gewählt werden, daß das Eiweiß ganz aus seiner dynamogenen Rolle hinausgedrängt und auf seinen niedrigsten Umsatzwert heruntergedrückt ist.

Es ergeben sich dann auffallend konstante Werte bei Gesunden wie bei Kranken, die Ausnahmen im Fieber z. B. sind nur sehr spärlich.

¹ NEBELTAU, A.: Zitiert auf S. 227. ² SVENSON, N.: Zitiert auf S. 228.

³ NOORDEN, C. v.: Handb. d. Pathol. d. Stoffw., 2. Aufl., I, 480 (1906).

⁴ LOEWY, A. u. N. ZUNTZ: Zitiert auf S. 229.

⁵ ZUNTZ, N. mit DIAKOW u. MORGLIS: Zitiert auf S. 226.

Sehr viel wechselnder sind die Ergebnisse, wenn man die Frage zu beantworten sucht, wie groß sind die Eiweißschmelzungen bei einer eiweißlosen, aber kalorisch ausreichenden Kost oder mit welchen minimalen Mengen von Eiweiß läßt sich bei einer sonst genügenden Kost noch ein Gleichgewicht erzielen. Die Antworten fallen außerordentlich verschieden aus, nicht einmal für den gleichen Menschen zu verschiedenen Zeiten sind sie eindeutig. Alle die zahlreichen Einflüsse, die für die Gestaltung der N-Bilanz bei der kalorischen Unterernährung aufgezählt wurden, machen sich auch hier geltend. Sieht man das große, für diese Zahlen in Betracht kommende Zahlenmaterial der Literatur durch, so sind die Divergenzen der Angaben so ungeheuer, daß nicht einmal Durchschnittszahlen von Wert sind. So eindeutig der Begriff des N-Gleichgewichtes definiert erscheint, so zahlreiche verschiedene Gleichgewichte lassen sich beim gleichen Menschen herstellen (Näheres darüber bei BORNSTEIN). Präziser läßt sich die Frage beantworten, wie eine partielle Eiweißunterernährung den Gesamtumsatz beeinflußt, wobei es sich in diesem Zusammenhange nur um langdauernde Durchführung solcher Regime handelt, wie z. B. beim Vegetarismus. Bei dem großen dynamischen Reize des Eiweißes ließen sich hier bei dauerndem Fehlen oder bei abnorm starker Verminderung dieses Stoffes Erniedrigungen des Gesamtumsatzes vermuten. Bei FLETSCHER liegen auch die Zahlen tatsächlich an der untersten Grenze der Norm, doch sind nach den Beobachtungen von BENEDICT und ROTH¹ (dort auch die ältere Literatur) bei Vegetarianern im allgemeinen die Zahlen kaum niedriger (789 Cal pro Quadratmeter) als bei normal Ernährten gleicher Körperbeschaffenheit (828 Cal pro Quadratmeter im Durchschnitt).

Besonders wichtig sind die Versuche mit negativer N-Bilanz. Bei einem täglichen N-Verlust von 6,5 g bei 2750 Cal betrug bei HORACE FLETSCHER in der Versuchsreihe von ZUNTZ und SCHIROKISCH² die Calorienproduktion 19,2 Cal pro Kilogramm, in einer 2. Periode bei täglichem N-Verlust von 0,96 g 19,3 kg. Ungefähr die gleichen Zahlen (19,7 kg) fanden auch BENEDICT, EMMES, ROTH und SMITH³, später bei diesem Vorkämpfer des Vegetarianismus, es sind die niedrigsten Werte unter allen Untersuchten (89), dagegen zeigte HINDHEDE (BENEDICT und CARPENTER⁴) normale Zahlen. Zu denken gibt weiter, daß der ausgesprochene Nichtvegetarianer COHNHEIM fast genau so tiefe Werte wie FLETSCHER aufweist. Also klar liegen die Zusammenhänge hier keineswegs.

Vergleicht man, wie BERNSTEIN und FALTA⁵ es taten, die Nüchternwerte des gleichen Menschen nach einer Serie von Tagen mit besonders reichlicher Eiweißnahrung mit denjenigen nach eiweißfreier Kost, so resultieren im ersteren Falle meist deutliche Erhöhungen. Doch bewegen sich bei Gesunden die Zahlen stets in der Breite der Norm.

Versuche mit vollkommener Eiweißfreiheit der Nahrung stellten GRAFE⁶ sowie GRAFE und WEISSMANN⁷ an; da jedoch in der ersten Arbeit gleichzeitig eine Kohlehydrat-, in der zweiten eine Fettüberernährung vorlag, so sind die Versuche nicht eindeutig genug, um sie hier zu verwerten.

Den Einfluß partieller Zuckerunterernährung studierten BENEDICT und seine Mitarbeiter. Er ist charakterisiert durch das Entstehen einer Acidose, und diese wirkt stoffwechselsteigernd sowohl auf den Gesamtumsatz, wie die Eiweiß-

¹ BENEDICT, F. G. u. P. ROTH: J. of biol. Chem. **20**, 231 (1915).

² ZUNTZ, N.: Med. Klin. **1912**, Nr 32 (Sitzgsber. d. Berl. phys. Ges. vom 14. VI. 1912).

³ BENEDICT, F. G., EMMES, ROTH u. SMITH: J. of biol. Chem. **18**, 139 (1914).

⁴ BENEDICT, F. G. u. TH. CARPENTER: Carnegie Inst. Publ. **1918**, Nr. 261.

⁵ BERNSTEIN u. FALTA: Dtsch. Arch. klin. Med. **121**, 95 (1916).

⁶ GRAFE, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **113**, 1 (1913).

⁷ GRAFE, E. mit A. WEISSMANN: Dtsch. Arch. klin. Med. **143**, 350 (1924).

verbrennungen (BENEDICT und JOSLIN¹, HIGGINS, PEABODY und FITZ²), dabei läßt sich nicht entscheiden, ob die Acidose oder der vermehrte Eiweißzerfall die Oxydationen erhöhte.

III. Die Überernährung.

Überernährung liegt beim normalen, erwachsenen Organismus dann vor, wenn die Nahrungszufuhr den Bedarf des Organismus, wie er sich aus Minimalumsatz, Aufwendungen für die Motilität, Nahrungsverarbeitung, evtl. seelische Vorgänge zusammensetzt, übersteigt. Beim wachsenden Organismus muß noch der Mehrverbrauch durch die Vorgänge des Wachstums, beim unterernährten Körper noch der Mehrbedarf zur Erhöhung des Körperbestandes auf den Normalzustand berücksichtigt werden. In diesen beiden Fällen liegt also die Überernährung in den Grenzen des Physiologischen, während beim normal ernährten, erwachsenen Organismus Überernährung in der skizzierten Art etwas Pathologisches ist, nicht in dem Sinne, daß es notwendig zur Krankheit führen muß, wohl aber mit der Folgerung, daß es bei längerer Fortdauer dieses Zustandes in der Regel eine Krankheit, nämlich die Fettleibigkeit, bedingt.

Überernährung und Fettsucht sind so nahe miteinander verknüpft, daß sie auch für die vorliegende Darstellung zum Teil gemeinsam behandelt werden müssen. Die Überernährung ist in der Regel eine kalorische, wobei es gleichgültig ist, ob der Überschuß in Form von Fett, Kohlehydraten oder Eiweiß gereicht wird, nur darf keiner dieser Anteile unter den jeweiligen Bedarf herabgehen; außerdem gibt es aber auch eine partielle (qualitative) Überernährung, die zwar praktisch an Bedeutung zurücktritt, aber theoretisch einiges Interesse besitzt.

Für unsere Betrachtung erscheint es zweckmäßig, hier eine akute und chronische Form zu unterscheiden. Überernährungsexperimente und die chronische, schließlich bei größerem Überschuß immer in Fettsucht ausgehende Überernährung getrennt voneinander zu behandeln.

1. Die Energieproduktion.

(Die Frage der Luxuskonsumtion.)

Wie in den beiden vorangehenden Kapiteln gezeigt wurde, wird der Organismus unter dem Einflusse von Hunger und Unterernährung in der Regel – wenn auch keineswegs immer – dazu gezwungen, seine Umsätze auf unternormale Werte herabzusetzen, wobei nicht das Entscheidende darin liegt, ob diese Zahlen tatsächlich tiefer werden, als sie jemals in der Norm zu finden sind, sondern, daß der gleiche Organismus bei normalem Ernährungszustand deutlich höhere Werte aufweist.

Als interessantestes Problem, das das Studium der Oxydationen bei der Überernährung aufgibt, resultiert aus diesen Feststellungen ohne weiteres die Frage, ob nun umgekehrt auch der Organismus unter dem Einflusse eines überreichen Nahrungsangebotes seine Verbrennungen über seine Normalwerte zu steigern vermag, d. h. unökonomischer arbeitet. Gibt es eine Luxuskonsumtion? Zu diesem alten Problem, an dem die Meinungen von ärztlichen und physiologischen Beobachtern früher weit sich schieden, muß hier Stellung genommen werden. Die Theorie von der Luxuskonsumtion wurde ursprünglich für das

¹ BENEDICT u. JOSLIN: Carnegie Inst. Publ. 1912, Nr 176.

² HIGGINS, H. L., PEABODY, F. W. u. R. FITZ: J. of med. Res. 34, 263 (1916).

Eiweiß von FRERICH¹, BIDDER und SCHMIDT, C. G. LEHMANN, BISCHOFF u. a. (Literatur bei FRERICH¹) und VOIT² aufgestellt und fand in der Mitte des vorigen Jahrhunderts nahezu allgemeine Anerkennung. Sie wurzelt in der alten LIEBIG'schen Lehre, daß die Muskeltätigkeit die Hauptursache der Zerstörung von Eiweiß ist und hat zum Kernpunkt die Vorstellung, daß alles über den Muskelbedarf hinausgehende Eiweiß nur Luxus sei und deshalb, ohne in den Organverband einzutreten, schon im Blute verbrenne. Daß eine Luxuskonsumtion in dieser Form nicht existiert, haben schon BISCHOFF und VOIT³ nachgewiesen. Wir wissen heute mit voller Sicherheit (vgl. die zusammenfassenden Darstellungen zur EMBDEN und MEYERHOF in diesem Handbuch), daß nicht das Eiweiß, sondern Kohlehydrate die Quelle der Muskelkraft sind. Trotzdem enthält die alte, heute in der damaligen Form nicht mehr haltbare Luxuskonsumtionstheorie insofern einen richtigen Gedanken, daß es eine Verschwendung ist, wenn der Organismus alle über seinen optimalen Eiweißbestand hinausgehenden Überschüsse meist quantitativ zersetzt. In diesem Sinne billigt auch VOIT der sonst von ihm scharf abgelehnten Theorie eine gewisse Berechtigung zu.

Unabhängig von der skizzierten Theorie und wahrscheinlich schon weit früher wurde der Ausdruck Luxuskonsumtion von Tierzüchtern, Ärzten und Laien in einem weit allgemeineren Sinne gebraucht für die zahlreichen Beobachtungen bei Menschen und Tieren, die dafür sprachen, daß oft ein außerordentliches Mißverhältnis zwischen Größe der Nahrungsaufnahme und Gewichtsverhalten besteht, wobei die Annahme gemacht wurde, daß dies durch übernormale Stoffzersetzungen bedingt sei.

Die klassische Stoffwechselpysiologie wollte das nur so weit gelten lassen, als es sich um eine vermehrte Motilität handele. Dieser Einwand wurde zum Teil auch gegen die wichtigen Selbstversuche von R. O. NEUMANN⁴, der bei gleicher Lebensweise sich in längeren Zeiträumen mit Kostmengen, die zwischen 1766 und 2199 Netto-calorien lagen, gleicherweise ins N- und Körpergleichgewicht zu setzen mochte, geltend gemacht, um so mehr als die Nahrungszufuhren nicht besonders stark voneinander abwichen (vgl. die Kritik von MAGNUS-LEVY⁵). Im übrigen wurde hinsichtlich der eiweißfreien Nahrungsstoffe streng daran festgehalten, daß nach gewissen, sehr kleinen Abzügen für die Verarbeitung der Nahrung die Überschüsse zum Ansatz kommen. Die „ganze überschüssige Masse wird ohne Abzug — gleichsam kostenfrei — in Fett umgewandelt und als Fett abgelagert“, sagt PFLÜGER⁶. Das Eiweiß unterliegt allerdings einer anderen Gesetzmäßigkeit, auf die noch gesondert einzugehen ist.

Um Mißverständnisse zu vermeiden, wird im folgenden unter dem Problem der Luxuskonsumtion die Frage verstanden, ob es bei Tieren und Menschen Fälle gibt, in denen es bei einer den normalen Durchschnittsbedarf deutlich übersteigenden Nahrungszufuhr zu einer vermehrten Steigerung der Verbrennungen kommt. Diese Abweichungen könnten sich sowohl im Nüchternstoffwechsel wie nach Nahrungszufuhr äußern. Da die Breite der Norm ziemlich groß ist, läge sie auch dann vor, wenn beim gleichen Individuum beide Größen unter dem Einflusse der Überernährung deutliche Veränderungen zeigen.

Da es sich bei der dynamischen Wirkung der Nahrung um die primäre Wirkung handelt, sei diese an erster Stelle besprochen.

¹ FRERICH¹: Wagners Handwörterbuch d. Physiol. 3. 663 (1846) Arch. Anat. u. Physiol. 1848, 469.

² Zusammenfassung VOIT, C.: Hermanns Handb. d. Physiol. 6 I, 269. Leipzig 1881.

³ BISCHOFF u. VOIT: Die Gesetze der Ernährung der Pflanzenfresser, S. 25 (1860).

⁴ NEUMANN, R. O.: Arch. f. Hyg. 45 (1902).

⁵ MAGNUS-LEVY, A. in von v. NOORDEN: Handb. d. Path. d. Stoffw. 2. Aufl., 1, 301 (1906).

⁶ PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. 52, 66 (1892).

*α) Der direkte Einfluß der Überernährung auf den Stoffumsatz.
(Dynamische Wirkung.)*

Jede Nahrungszufuhr führt zu einer Steigerung der Verbrennungen, die von RUBNER als spezifisch-dynamisch bezeichnet worden ist (Zusammenfassung darüber bei GRAFE¹).

Beim Eiweiß sind sie mit 12–18% am höchsten, für Kohlehydrate liegen die Mittelwerte für 4–9%, für Fette bei 2–4%.

Sieht man das diesen Durchschnittszahlen zugrunde liegende Material von Einzelbeobachtungen durch, die sich besonders bei BENEDICT und CARPENTER² sehr reichlich finden, so ist man erstaunt über die Größe der Oszillationen um den Mittelwert. Besonders gilt das für das Eiweiß in den exakten Beobachtungen von BENEDICT und CARPENTER². Die Wärmesteigerung schwankte hier zwischen 2 und 33%. Die Ursachen dieser weiten Streuungen sind Ungleichartigkeit der untersuchten Personen sowie die verschiedene Größe der Zufuhr. Das Chaos, das in der Literatur über die dynamische Wirkung, vor allem bei Kranken herrscht, wäre nicht so nahezu hoffnungslos groß, wie es tatsächlich ist, wenn der jeweilige Ernährungszustand mitberücksichtigt und die Nahrungszufuhr immer in ein konstantes Verhältnis zum Nahrungsbedarf gesetzt worden wäre.

Es ist ein Unding, das eine Mal einem Fettsüchtigen von 100 kg Gewicht, das andere Mal einem Unterernährten von 50 kg die gleiche Menge Fleisch zu geben und aus dem Vergleich der prozentualen Steigerungen irgendwelche Schlüsse abzuleiten. Als Normalzahlen können nur solche angesprochen werden, die bei gesunden Menschen im normalen Ernährungszustand und Stoffgewicht bei einer Nahrungszufuhr, die mindestens $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{5}$ des Minimalbedarfs beträgt, gewonnen sind. Wählt man unter diesem Gesichtswinkel vergleichbare Zahlen unter BENEDICTS Material, so liegen die Werte zwischen 8–22% Steigerung. Neuerdings hat LAUTER³ ähnliche Versuche bei Normalen angestellt: sieht man von 2 Versuchspersonen ab, deren Nüchternstoffwechsel pathologisch hoch war (–29% bzw. 45,4% bei Gesunden nie vorkommenden Zahlen), sowie einer, bei der die maximale Steigerung nach 200 g Rindfleisch erst in der 6. Stunde eintrat, so bewegen sich die Steigerungen pro 24 Stunden umgerechnet in den Grenzen von 3,6–10%, entsprechen also ungefähr den auf eine niedrigere Stundenzahl umgerechneten Werten der amerikanischen Forscher. Bemerkenswert und wichtig ist für die vorliegende Frage, daß beim gleichen Individuum die Werte stets sehr nahe beieinander liegen.

Ähnliches fanden auch PLAUT⁴ und LIEBESNY⁵ sowie BERNHARDT⁶. Wenn somit eine gewisse, vergleichbare Normalbasis gewonnen ist, so entsteht nun die Frage, ob die dynamische Wirkung bei der Überernährung wächst. Schon aus der älteren Literatur liegen Untersuchungen von RUBNER⁷ vor, die in dieser Richtung sich verwerten lassen.

Er fand in 24stündigen Versuchen, die also nicht nur die direkte Einwirkung, sondern auch die Nüchternstunden umfaßten, bei 50% Nahrungsüberschuß in Form von Fleisch eine Stoffwechselsteigerung von 18,4–19,0%, für Fett von 3–4%, für Kohlehydrate von 3,5–3,9%, während bei 128% Überschuß die ent-

¹ GRAFE, E.: Die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungszufuhr. Oppenheims Handb. d. Biochem. 2. Aufl., Bd. 6, 609 (1926).

² BENEDICT, F. G. u. TH. M. CARPENTER: Carnegie Inst. Publ. 1918, 261.

³ LAUTER, S.: Dtsch. Arch. klin. Med. 150, 315 (1926).

⁴ PLAUT, R.: Dtsch. Arch. klin. Med. 139, 285 (1922).

⁵ LIEBESNY, P.: Biochem. Z. 144, 308 (1924).

⁶ BERNHARDT, H.: Z. klin. Med. 99, 147 (1924).

⁷ RUBNER, M.: Die Gesetze des Energieverbrauchs usw. Kap. XV (1902).

sprechenden Zahlen 46,0%, 13,0 bzw. 16,6% waren, also erheblich höher anstiegen. Besonders groß wird die Steigerung dann, wenn der gleiche Nahrungsüberschuß in Form von Eiweiß länger gereicht wird. So fand RUBNER¹, daß bei 6 tägiger Überernährung mit 500 g Fleisch täglich das Gewicht nur von 5,86 kg auf 6,22 kg stieg, die Wärmebildung aber von 53,15 auf 63,63 Cal pro Kilogramm, also um 20% größer wurde. RUBNER spricht hier von einer sekundären spezifisch-dynamischen Wirkung, die er mit dem N-Ansatz in Zusammenhang bringt. Gegen diese Deutung spricht aber, daß einmal die Steigerung weiter zunahm, als schon ein N-Gleichgewicht erreicht war, vor allem aber die Tatsache, daß in dem anschließenden Hunger die niedrigen Zahlen vor der Überernährung schon erreicht waren, nachdem nur ein Teil des angesetzten N zum Vorschein gekommen war.

Es besteht demnach kein Parallelismus zwischen N-Bestand und Oxydationsgröße, ebensowenig wie bei den entgegengesetzt verlaufenden Prozessen bei Hunger und Unterernährung.

Der sicherste Beweis dafür, daß die Oxydationssteigerungen nicht oder nur in zweiter Linie etwas mit den N-Retentionen zu tun haben, ist die Tatsache, daß wir bei N-freier Überernährung, d. h. also abnehmendem Eiweißbestande, prinzipiell den gleichen Erscheinungen wie bei Eiweißüberernährung begegnen.

Systematische Kohlehydratüberernährungsversuche finden sich in der älteren Stoffwechselliiteratur nicht. Immerhin gehört eine zweitägige Beobachtung von RUBNER² hierher, der einem Hunde 2 Tage hintereinander Kohlehydratmengen gab, die 141,5% des Bedarfs enthielten. Am 1. Tage war die Steigerung der Verbrennungen 11,1% = 7,8% Zersetzung des Überschusses, am 2. Tage bei abnehmendem N-Bestand 25,1 18,1% Zersetzung des Überschusses. Hier liegt also schon eine sekundäre spezifisch-dynamische Wirkung vor. Eingehend studiert wurde die Wirkung einer intensiven Kohlehydratüberernährung an Menschen, Hunden und Schweinen durch GRAFE³. Bemerkenswert war in diesen Versuchen das Verhalten des Gewichts: nach längerem Hunger trotz der erheblichen Zufuhren keine oder nur vorübergehende Zunahmen, selbst nicht beim Schwein. Sobald jedoch kleine Eiweißmengen zugeführt werden, steigt die Gewichtskurve an. Nur positive N-Bilanzen vermögen Gewichtszunahmen zu erzielen, und sei auch die Calorienzufuhr sonst noch so groß.

Für diese Tatsache sprechen auch Beobachtungen von CHITTENDEN, FOLIN, ÖSTERBERG und WOLF, MICHAUD, FRANK, SCHITTENHELM, OSBORNE und MENDEL, GRAFE, ABDERHALDEN, HÖSSLIN u. a. (Literatur bei GRAFE⁴). Verständlich ist dies Verhalten nur durch das Eintreten kompensatorischer Wasserabgaben, die auch aus Wasserbilanzschätzungen wahrscheinlich gemacht werden können. Auffallend ist auch die Gewebestrockenheit von derartigen mit Kohlehydrat überernährten Tieren.

Besonders wichtig ist in diesem Zusammenhange das Verhalten der Wärmeproduktion. Dabei ergab sich, am ausgesprochensten sogar bei dem typischen Masttiere, dem Schweine, eine mit der Dauer der Überernährung bis zu einem gewissen hohen Betrage wachsende Steigerung der Verbrennungen. Sie betrug bei einer Kohlehydratüberernährung, welche 221% des Nettobedarfs betrug, am 1. Tage 14,4%, am 7. Tage 47%, am 8. Tage 60% und hielt sich auf dieser Höhe bis zum 25. Tage, trotzdem das Tier inzwischen 14,7 g N verloren hatte. In Hundeversuchen betrug der Maximalwert 33%, während analoge Versuche beim Menschen scheiterten.

¹ RUBNER, M.: Zitiert auf S. 241.

² RUBNER, M.: Z. Biol. **12**, 272 (1886).

³ GRAFE, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **113**, 1 (1913).

⁴ GRAFE, E.: Monographie, S. 191.

Aus diesen Beobachtungen muß meines Erachtens geschlossen werden, daß nicht nur nach Eiweiß, sondern wenn auch in geringerem Ausmaße nach Kohlehydratüberernährung eine sekundär-dynamische Wirkung, eine Luxus-konsumtion eintritt, und daß für diese Vorgänge Eiweißretentionen nicht verantwortlich gemacht werden können. Wenn LUSK¹ darauf hinweist, daß er selbst nach den ersten Zuckergaben Wärmesteigerungen bis 37% gefunden hat, so übersieht er dabei, daß seine Angaben sich auf zweistündige, meine aber auf 20–24stündige Versuche beziehen, ein Unterschied von entscheidender Bedeutung.

Auch die von LAUTER² kürzlich erhobenen Einwände sind nicht stichhaltig. Die Gewichtszunahme von Schwein I in einem Versuche von GRAFE war im wesentlichen durch Wasserretentionen bedingt. Aber selbst, wenn es sich um Fett gehandelt hätte, so würde dadurch nie die Calorienproduktion nennenswert gesteigert. Bei dem 2. Einwand, daß die Ventilationsgröße der Schweine von 16 auf 23 angestiegen sei, ist LAUTER das Opfer eines Irrtums geworden, da er Ventilationsgröße der Gasuhr mit Ventilationsgröße des Schweines, die sich bei der angewandten Methodik gar nicht bestimmen läßt, verwechselt hat.

Schließlich wäre zu erwägen, ob sekundäre spezifisch-dynamische Wirkungen auch bei Fettüberernährung vorkommen.

Auch für diesen Nahrungsstoff hatte RUBNER³ schon die Feststellung gemacht, daß bei steigender Fettzufuhr die Fettzersetzungen auch relativ zunehmen, die Oxydationssteigerung nach einer Fettgabe entsprechend 5% Überschuß betrug 3%; betrug der Überschuß jedoch 128%, so wuchs der Wert auf 13%.

In Versuchen von GRAFE und WEISSMANN⁴ bei längerer Fettdarreichung waren zwar meist deutliche dynamische Steigerungen da, aber es gelang nie, längere Zeit hindurch eine erhebliche Fettüberernährung zu erzielen. Soweit diese, zum Teil auch durch Durchfälle gestörten Versuche, überhaupt einen Schluß gestatten, läßt sich sagen, daß bei Fetten eine sekundäre spezifisch-dynamische Wirkung nicht vorzuliegen scheint.

Praktisch viel wichtiger als das Studium der Einwirkung isolierter Überernährung mit einzelnen Nahrungsmitteln ist die Frage, ob auch eine gemischte Nahrung sekundär dynamisch wirkt.

ECKSTEIN und GRAFE⁵ gaben einem Hunde nach 5tägiger Hungerperiode 5 Tage eine 3fache, dann 3 Wochen eine 2–5fache Überernährung mit sehr wenig Eiweiß. Unter dem Einfluß der gleichen Nahrung stieg dabei die Wärmeproduktion von 381.7 am 1. auf 513 Cal am 5. Tage. Ausgedrückt in Prozenten des Brennwertes der stets gleichen Nahrung war die Erhöhung in 24stündigen Versuchen am 2. Tage der Überernährung 8.8, am 5. 26.0, am 21. sogar 37.2%, nur die erste Zahl ist als normal zu betrachten. Auch in diesem Versuche fiel in der anschließenden Hungerperiode die Wärmeproduktion weit rascher, wie wie der N-Bestand des Körpers.

Der Sinn und die Absicht des geschilderten Versuches von ECKSTEIN und GRAFE⁵ ist von LAUTER² anscheinend nicht verstanden worden, sonst würde er sich nicht die Mühe geben, herauszubekommen, ob die größte Oxydationssteigerung 82%, wie ich sie unter Zugrundelegung der Hungerwerte berechnete, oder nur 66% beträgt, wie er annimmt. Das Entscheidende ist die progressive Zunahme der Verbrennung mit der zunehmenden Dauer der gleichen Überernährung, d. h. also die wachsende dynamische Wirkung bis zu Beträgen, die, seien es 66% oder 82%, sonst bei einer relativ eiweißarmen Kost bisher nie beobachtet wurden.

¹ LUSK, G.: J. of biol. Chem. **20**, 581 (1915).

² LAUTER, S.: Zitiert auf S. 241.

³ RUBNER, M.: Monographie, Kap. XV.

⁴ GRAFE, E. u. A. WEISSMANN: Dtsch. Arch. klin. Med. **143**, 350 (1924).

⁵ ECKSTEIN u. E. GRAFE: Z. physik. Chem. **107**, 73 (1909).

Tabelle 8. Einfluß der gleichen Nahrungszufuhr in verschiedenen Stadien der Überernährung.
(Versuche an Küh. v. GRAFE und KOCH.)

Nr. des Ver- suchs- Nr.	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7	Nr. 8	Nr. 9	Nr. 10	Nr. 11	Nr. 12	Nr. 13
Ver- suchs- Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Datum 1911	19. 5.	19. 5.	19. 5.	40,0	30 g Reis (trocken), 200 g kond. Milch, 250 g Bouillon, 50 g Fleisch, 1 l Wasser	ca. 1180	29,6	11,591	568,7	284,0	+26,3	24	—
Kör- perge- wicht in kg	44,2	44,2	44,2	44,2	100 g Reis (trocken), 140 g kond. Milch, 50 g Zwieback, 50 g Himbeersaft, 250 g Bouillon, 100 g Butter 1 l Wasser	ca. 2560	57,6	17,197	800,2	772,4	+67	30	160
Ver- suchs- Nr.	3	158	162	166	do	ca. 2560	50,6	16,739	743,0	250,4	+16,3	9,8	119,6
	4	162	26. 6.	56,1	do	ca. 2560	45,6	17,367	957,2	518,1	+29	20,2	140,5
	5	166	8. 7.	60,0	do	ca. 2560	42,6	15,172	1152	811,3	+42	32	163

Analog wie beim Tiere können die Verhältnisse auch beim Menschen liegen (GRAFE und KOCH¹). Bei einem Kranken, der infolge eines stenosierenden Ulcus pylori eine hochgradige Gewichtsabnahme erlitten hatte, wurde nach Heilung der Gastroenterostomie eine systematische Überernährung mit einer Kost, die unter 2560 Cal täglich nur 15—17 N enthielt, eingeleitet und ihr dynamischer Effekt zu verschiedenen Zeiten bei verschiedenen Gewichten untersucht.

Die Ergebnisse bringt Tabelle 8. Sie sind in den Stäben 1—13 enthalten. Die Steigerung gegenüber den gleichfalls 10stündigen Nüchternversuchen kurz vorher oder nachher ist im 2. Versuch am größten, hier entfaltet die zum erstenmal gegebene große Nahrungszufuhr den schon aus SVENSONS² Versuchen bekannten gewaltigen dynamischen Reiz, dann kommen die Tage des starken Gewichtsansatzes mit geringer dynamischer Wirkung (16,3 %), und in dem Maße, wie der Kranke sein Normalgewicht wieder erreicht oder überschreitet, wachsen die Werte von 16,3 % über 29—42 % an.

Wie angesichts dieser charakteristischen Steigerungskurve LAUTER³ von sehr wechselnden Zahlen sprechen kann, ist mir unverständlich. Aus den geschilderten Versuchen geht meines Erachtens einwandfrei hervor, daß nicht nur beim Eiweiß (RUBNER)⁴, sondern auch bei einer dauernden Überernährung

¹ GRAFE, E. u. R. KOCH: Dtsch. Arch. klin. Med. **106**, 564 (1912).

² SVENSON, N.: Z. klin. Med. **43**, 86 (1901).

³ LAUTER, S.: Zitiert auf S. 241.

⁴ RUBNER, M.: Zit. auf S. 241.

mit einer eierweißartigen Kost die Oxydationen sehr erheblich bis zu einem gewissen Maximum anstiegen. Ob man dies auch hier eine sekundäre spezifisch-dynamische Wirkung nennen will oder eine Luxuskonsumtion im oben definierten Sinne, dürfte auf das gleiche hinauskommen.

Im Gegensatz zu RUBNER¹ möchte ich aber aus den angeführten Gründen annehmen, daß die Oxydationssteigerungen der Hauptsache nach nicht durch die N-Ansätze bedingt sind, sondern durch die sich steigernde Aufzehrung der Oxydationsprozesse. Dafür spricht ja auch vor allem die schon erwähnte Tatsache, daß bei einer Kohlehydratüberernährung, d. h. also bei abnehmendem Eiweißbestand, im Prinzip das gleiche beobachtet wird.

Bei den geschilderten Versuchen handelte es sich zweifellos um Gewaltexperimente mit einer besonders großen Überernährung, doch waren solche zunächst einmal notwendig, weil nur hier starke Ausschläge zu erwarten waren.

Die weitere Frage ist die, ob und welche Rolle anlage Prozesse auch bei geringerer Überernährung spielen. Tatsächlich fand R. PLAUT² mit der von ihr benutzten Testmethode in mehreren Fällen von sog. konstitutioneller Magerkeit, in denen ein Mißverhältnis von Nahrungsaufnahme und Gewichtsverhalten vorlag, erhebliche Steigerungen der spezifisch-dynamischen Wirkung gegenüber der Norm. Demgegenüber sah LAUTER³ bei 2 stark essenden Kollegen normale Werte.

In einem der mitgeteilten Versuche bei Kohlehydratfettkost lagen allerdings sehr erhebliche Steigerungen vor, doch werden diese Resultate wegen Erregung der Versuchsperson trotz Fehlens einer motorischen Unruhe für unbrauchbar erklärt. Dabei werden berechnete Zweifel an der Leistungsfähigkeit der kurzfristigen Mundstückmethode für derartige Fragestellungen geäußert. Ein 2. Versuch mit Eiweiß läßt keinerlei Steigerung erkennen, doch liegt hier der Nüchternwert über 100 Cal höher als vorher. Auf Grund dieser vereinzelt Untersuchungen kommt LAUTER³ zur Überzeugung, daß die beiden Kollegen lediglich infolge ihrer Tätigkeit, ihrer Lebhaftigkeit und ihres Temperaments nicht zum Gewichtsansatz kommen.

Diese Annahme, die ohne Kenntnis der Persönlichkeiten nicht weiter nachprüfbar ist, mag durchaus richtig sein. Auch ich glaube, daß in vielen Fällen das Mißverständnis von Nahrung und Gewicht sich so aufklären wird. Solche negativen Befunde beweisen aber nichts gegenüber positiven, in denen Veränderungen der dynamischen Wirkung da sind.

b) Das Verhalten der Wärme production bei der Überernährung im Nüchternzustand.

Im nüchternen Zustand kann sich der Einfluß der Überernährung nur sekundär geltend machen. Normalerweise ist der Einfluß der Nahrung auf die Intensität der Verbrennungen nach 12 maximal 14 Stunden abgeklungen. Abnorme Dinge liegen dann vor, wenn zu dieser Zeit die Verbrennungen noch nicht wieder zur Norm zurückgekehrt sind. An dieser klaren Definition muß festgehalten werden, weil sonst jede sichere Vergleichsbasis fehlt. Es geht daher auch nicht an, wie LAUTER³ es tut, Steigerungen des Grundumsatzes bei Überernährung gar nicht als Nüchternwerte zu betrachten, sondern als spezifisch-dynamische Nachwirkung. Stellt man sich auf den Standpunkt, daß von Nüchternzustand erst geredet werden kann, wenn jegliche Nachwirkung der Nahrung vorüber ist, so wird das Problem der Luxuskonsumtion völlig gegenstandslos, denn nach ein oder mehreren Hungertagen, die zur Auslöschung der Nach-

¹ RUBNER, M.: Monographie. Kap. XV. ² PLAUT, R.: Zitiert auf S. 241.

³ LAUTER, S.: Zitiert auf S. 241.

wirkungen nötig sind, ist eine Luxuskonsumtion, selbst wenn sie vorher bestanden haben sollte, nicht mehr faßbar.

Der Einfluß der Überernährung auf die Verbrennungen ist natürlich um so stärker, je länger er nachweisbar ist, deshalb haben GRAFE und GRAHAM¹ in dem langen Hundeversuch, an dem sie den Beweis für die Existenz einer Luxuskonsumtion erbracht zu haben glauben, die Grundumsatzversuche erst in der 30.—50. Hungerstunde angestellt. Die von ihnen in einer mehrmonatigen Versuchsreihe untersuchte 20jährige Hündin fiel durch ihre gewaltige Freßlust bei außerordentlich ruhigem Verhalten auf und war dadurch für die vorliegende Fragestellung besonders geeignet. An eine 3wöchige Hungerperiode schloß sich eine 2 Monate lange Überernährung, welche in den ersten 5 Wochen 280 bis 300%, dann absteigend 200—130% des Minimalbedarfes betrug, wobei unter Minimalbedarf die pro Kilogramm berechnete Calorienproduktion der letzten Hungertage verstanden wurde, da dies die allein sichere Vergleichsbasis war. Schon in der 1. Woche war der gesamte N- und Gewichtsverlust der 3fach längeren Hungerperiode wieder eingeholt. Trotz der weiter steigenden Überernährung blieb dann das Gewicht nahezu konstant; nur um 300 g erhöhte es sich. Die Schätzung der Wasserbilanz zeigte, daß dies außerordentlich merkwürdige Verhalten zum Teil durch kompensatorische Wasserabgaben bedingt war. Aber, als alleinige Erklärung reichte das keinesfalls aus, da sonst unter der Annahme normaler dynamischer Wirkung der Nahrung das Tier zu Ende der Überernährung zu ca. 60% aus Trockensubstanz bestanden haben müßte. Der bei solchen Versuchen beliebte Einwand, wie ihn z. B. MORGULIS² auch gegen unsere Beobachtung gemacht hat, daß nämlich Unruhe und Lebhaftigkeit des Tieres die Ursache dieses Mißverhältnisses von Nahrungsaufnahme und Gewichtsverhalten sei, ist, wie hier nochmals betont sei, vollkommen deplaziert, wie zahllose Beobachtungen des stets im engen Käfig gehaltenen großen Tieres ergaben.

Außerdem ist es eine sehr bekannte Tatsache, daß starke Überernährung nicht lebendig, sondern faul und träge macht.

Die Tatsache, daß bei zunehmender Dauer der Überernährung die Gewichtsansätze immer kleiner werden und schließlich sogar bei einer noch mäßigen Überernährung in das Gegenteil umwandeln können, ist nicht neu. HALL WHITE und SPRIGGS³ sowie A. MÜLLER⁴ hatten es schon für den Menschen beschrieben, aber so groß wie in der vorliegenden Beobachtung war das Mißverhältnis noch nie gewesen. Die Vermutung, daß hier abnorme Oxydationssteigerungen vorliegen, drängte sich auf, konnte aber nur durch Respirationsversuche auf ihre Richtigkeit geprüft werden.

Die meist in der 30. bis 50. Hungerstunde angestellten langdauernden Gaswechseluntersuchungen des stets absolut ruhigen Tieres ergeben nun bei annähernd gleichem Gewicht eine Steigerung von 40%, berechnet pro Kilogramm, im Vergleich zum Minimalwert. LAUTER⁵ hat kürzlich die Berechtigung dieser Berechnungsart angegriffen und darauf hingewiesen, daß die Werte am Ende der Überernährung kaum größer seien wie am 1. Hungertag, dessen Wert er als normalen ansieht. Letzteres ist aber durchaus irrig, denn die für ein derartiges großes, langhaariges Tier normalen Grundumsatzwerte (ca. 45 Cal pro Kilogramm)

¹ GRAFE, E. u. D. GRAHAM: Z. physik. Chem. **73**, 1 (1911).

² MORGULIS, S.: Hunger und Unterernährung. Deutsche Ausgabe, I. Berlin: Julius Springer 1923.

³ HALL WHITE u. SPRIGGS: J. of Physiol. **26**, 1 (1905).

⁴ MÜLLER, A.: Z. ges. Physiol. u. Path. d. Stoffw. **1911**, Nr 15.

⁵ LAUTER, S.: Zitiert auf S. 241.

werden erst am Ende des Hungers erreicht. Ferner ist es nicht angängig, Werte in der 13. bis 23. Hungerstunde (1. Hungertag) mit solchen in der 36. bis 50. Hungerstunde später zu vergleichen. Zieht man schon Vergleiche, so muß der 3. Hungertag zugrunde gelegt werden, demgegenüber die Steigerung maximal 17% beträgt. Im übrigen kann nicht erwartet werden, daß die enorm hohen Ausgangswerte bei einem schon spontan abnorm viel fressenden Tiere unter dem Einflusse einer besonders starken Überernährung noch weiter sehr erheblich ansteigen.

Ehe auf andere Beobachtungen, die für die Existenz einer Luxuskonsumtion im oben definierten Sinne sprechen, eingegangen wird, sei der Kritik gedacht, die BENEDICT und seine Mitarbeiter¹ an dem geschilderten Versuche von GRAFE und GRAHAM geübt haben. Sie sucht der Hauptsache nach zu beweisen, daß der Hund gar nicht erheblich überernährt worden sei: angesichts der Tatsache, daß die Nahrungszufuhr an Netocalorien $1\frac{1}{2}$ Monate hindurch ca. 250% des Minimalbedarfs betragen hat, ein überraschender Einwand, der sich leicht widerlegen läßt.

BENEDICT und seine Mitarbeiter¹ begründen ihre Ansicht damit, daß erstens beim Erlangen des Normalgewichtes der Körper noch nicht wieder seine normale Zusammensetzung hatte und daß zweitens der Nahrungsbedarf zu niedrig angesetzt sei, weil die Respirationsversuche bei 22° Außentemperatur angestellt wurden, das Tier jedoch den Hauptteil des Versuchs bei einer Kellertemperatur von ca. 15° gehalten wurde. Der erste Punkt ist von sehr untergeordneter Bedeutung.

GRAFE und GRAHAM² haben nirgends behauptet, daß mit dem Ausgangsgewicht auch die Ausgangszusammensetzung des Körpers wiedererreicht wird, wiewohl gerade in dem 1. Abschnitt der Überernährung annähernd soviel Calorien zugeführt wurden, als das Tier im Hunger einsmolz. Gerade wenn man eine Luxuskonsumtion annimmt, konnte dieser Betrag nicht zur Erzielung des alten Körperzustandes ausreichend sein. Daß für den Nahrungsbedarf die Minimalwerte im Hunger zugrunde gelegt wurden, geschah darum, weil einmal erst am Ende dieser Periode die Normalwerte eines 20 kg schweren langhaarigen Tieres erreicht waren und zweitens bei der angewandten Überernährung nicht die Hungerwerte des 13. bis 23. mit denen der 36. bis 50. Hungerstunde verglichen werden durften. Richtig ist, daß der Nahrungsbedarf des Tieres bei 15° höher war im Respirationskasten bei 22°, aber die Differenzen sind nicht so groß als wie BENEDICT und seine Mitarbeiter sie veranschlagten. Bei einem gleichartigen Tiere von GRAFE und v. REDWITZ³ entsprach einer Erniedrigung der Außentemperatur von 1° eine Stoffwechselsteigerung von höchstens $1\frac{1}{2}$ –2%, so daß der Stoffwechsel des Hundes von GRAFE und GRAHAM im Keller höchstens um ca. 15% gegenüber den im Apparat festgestellten Zahlen erhöht war. Was bedeutet aber ein berechneter Mehrbedarf von ca. 15% gegenüber einer Mehrzufuhr von 280–300%. Die Nahrungszufuhr wurde absichtlich so gewaltig erhöht, daß alle etwaigen Korrekturen des Bedarfs gegenüber diesen Zufuhren quantitativ gar nicht in Betracht kommen konnten. Selbst wenn man der Rechnung von BENEDICT und seinen Mitarbeitern¹ in allen Einzelheiten folgt, wurden 26.374 Cal im Überschuß gegeben. Das würde einem Ansatz von ca. 2 kg Fett und 1860 g Eiweiß entsprechen. Auch wenn man das bisher nie Beobachtete annimmt, daß diese ganzen Mengen trocken angesetzt worden

BENEDICT, F. G., W. MILES, P. ROTH, u. H. M. SMITH: *Carnegie Inst. Publ.* Nr 280, S. 25 (1919).

² GRAFE, E. u. D. GRAHAM: Zitiert auf S. 246.

³ GRAFE, E. u. E. v. REDWITZ: *Z. physik. Chem.* **119**, 125 (1922).

sind, so müßten, da das Gewicht nahezu konstant blieb, kompensatorisch ca. 3.5 l Wasser abgegeben sein, was wieder den Gehalt an Trockensubstanz zu völlig unmöglichen Werten erhöht hätte. Der Beweis für eine Luxuskonsumtion ist aber nicht nur per exclusionem, sondern durch die Respirationsversuche meines Erachtens erbracht, und gegen diese oder ihre Deutung sind von BENEDICT und seinen Mitarbeitern keine Bedenken erhoben. Die schon erwähnten Beobachtungen von ECKSTEIN und GRAFE¹, die von einer anderen Seite her den Beweis zu erbringen suchen, waren BENEDICT damals noch nicht bekannt.

Daß bei starker Überernährung die Erhöhung der Nüchternwerte trotz charakteristischer, progressiver Steigerung der dynamischen Werte nicht notwendig vorhanden zu sein braucht, zeigt eine der gleichen Frage gewidmete Beobachtung von ECKSTEIN und GRAFE¹ an einer weiteren Versuchsreihe am Hund.

Dagegen können ähnliche Verhältnisse wie bei dem Hunde von GRAFE und GRAHAM² auch beim Menschen vorkommen.

GRAFE und KOCH³ mästeten einen 35jährigen Mann, der durch ein stenosierendes Ulcus pylori bei 156,5 cm Länge 20 kg an Gewicht verloren hatte, nach erfolgreicher Operation durch starke Überernährung in 6 Wochen wieder 22 kg an Gewicht an. Dabei wurde in gewissen Abständen der Grundumsatz in meist 10stündigen Versuchsreihen geprüft. Während das Gewicht um ca. 50% anstieg, erhöhte sich der Nüchternwert um 80%, oder wenn man die Werte auf die Oberflächeneinheit beziehen will, von -10% auf +25%.

LAUTER⁴ hat gegen die erstere Berechnungsart Bedenken, rechnet aber auch seinerseits eine Steigerung von 30% gegenüber der Norm heraus, also einen unter allen Umständen pathologisch erhöhten Wert, den er aber nicht gelten lassen will, weil er noch in der 14. bis 24. Hungerstunde eine erhebliche Nachwirkung der keineswegs eiweißreichen Kost des vorangehenden Tages annimmt. Daß er mit dieser Annahme bereits die Existenz einer Luxuskonsumtion im oben definierten Sinne zugibt, ist ihm gar nicht zum Bewußtsein gekommen. Außerdem ist er die Erklärung schuldig geblieben, warum diese Nachwirkung nicht von Anfang an, sondern erst nach wochenlanger, gleichartiger Überernährung allmählich eingetreten ist.

Man mag die Zahlen dieses Versuches wenden und drehen wie man will, um die Annahme, daß hier allmählich die Überernährung nicht nur die Zahlen für die dynamische Wirkung, sondern auch für den Nüchternbedarf pathologisch in die Höhe getrieben hat, ist hier meines Erachtens nicht heranzukommen, während dem 2. in der genannten Arbeit angeführten Falle allerdings geringere Beweiskraft zukommt. Eine andere Frage ist natürlich die, ob es zu einer Luxuskonsumtion auch bei einer geringeren Überernährung, als die in den genannten Versuchen absichtlich angewendet wurde, kommt, d. h. also, welche praktische Bedeutung die Luxuskonsumtion für den Menschen hat. Zu dieser Frage liegt allerdings noch keineswegs genügendes Untersuchungsmaterial vor. R. PLAUT⁵ hat einzelne Fälle von sog. konstitutioneller Magerkeit mit Grundumsatzwerte an der oberen Grenze der Norm oder darüber hinausgehend mitgeteilt, ich selbst habe 3mal in 5-6stündigen Versuchen Steigerungen von 16-39% gesehen. In allen diesen Fällen handelte es sich um Menschen, die nachweislich, d. h. unter klinischer Beobachtung zahlenmäßig festgestellt, abnorm große Nahrungsmenge ohne Gewichtsgewinn zu sich nahmen. Diese Bedingung muß für alle derartigen Versuche erfüllt sein, sonst sind die Täuschungen zu groß. So habe

¹ GRAFE, E. u. ECKSTEIN: Zitiert auf S. 243.

² GRAFE, E. u. D. GRAHAM: Zitiert auf S. 247.

³ GRAFE, E. u. R. KOCH: Zitiert auf S. 244.

⁴ LAUTER, S.: Zitiert auf S. 241. ⁵ PLAUT, R.: Zitiert auf S. 241.

ich verschiedentlich, z. B. bei Studenten, die sich als abnorm große Esser vorstellten, durch Nachkontrolle ihres Essens feststellen können, daß abnorm große Nahrungsaufnahmen gar nicht vorlagen. Selbstverständlich waren die Nüchternwerte in solchen Fällen ganz normal.

LAUTER¹ sah bei 2 starken Essern in kurzfristigen Versuchen Werte an der unteren Grenze der Norm. Ob hier tatsächlich abnorm große Nahrungsaufnahme vorlag, entzieht sich meiner Beurteilung.

Sicher ist immerhin, daß abnorm große Nahrungsaufnahme keineswegs immer, vielleicht sogar nur in einem kleinen Teil der Fälle zu abnorm hohen Zersetzungen im Nüchternzustand führt.

Besonders deutlich zeigen das die Beobachtungsreihe von L. MAYER und F. DENGLE² sowie A. MÜLLER³. Hier kam es zu erheblichen Zunahmen an Gewicht und Körper-N, ohne daß der Grundumsatz anstieg. Nach den Nüchternwerten zu urteilen, lag hier also sicher keine Luxuskonsumtion vor.

Leider wurden keine dynamischen Untersuchungen, die vielleicht wichtigen Aufschluß gebracht hätten, vorgenommen.

Für das in Frage stehende Problem sind natürlich positiv ausgefallene Beobachtungen beweiskräftiger als negative. Auch bei Kindern gibt es Beobachtungen, die als Luxuskonsumtion gedeutet werden können. So ist es eine bekannte Tatsache, daß der atrophische Säugling trotz abnorm reichlicher Nahrungszufuhr oft in seinem Gewichte weiter sinkt. Gewiß spielen Änderungen im Wasserhaushalt dabei eine Rolle, aber genaue Respirationsversuche von NIEMANN⁴, SCHLOSSMANN⁵ VARIOT und LAVIALLE⁶, von BAHRDT und EDELSTEIN⁷ lassen in mehreren Fällen deutliche Steigerungen erkennen, denen vereinzelt auch normale (RUBNER und HEUBNER⁸) oder erniedrigte Werte (HOWLAND⁹, FLEMMING¹⁰) gegenüberstehen. Bei den beiden letztgenannten Autoren lagen aber so komplizierte Fälle vor, daß sie hier ausscheiden müssen.

HOWLAND⁹ und SCHLOSSMANN⁵ führen die Zunahme der Verbrennungen auf die relative Oberflächenvermehrung zurück, doch ist diese in ihren Fällen weit geringer als die Stoffwechselsteigerung.

BAHRDT und EDELSTEIN⁷ nahmen eine besonders große Verdauungs- und Drüsenarbeit, also eine besonders hohe dynamische Wirkung der Nahrung. Im Prinzip ist es das gleiche wie die Luxuskonsumtion.

Systematische Untersuchungen zu dieser Frage bei Kindern hat kürzlich HELMREICH¹¹ an der PIQUETSchen Klinik mit KROGHs Apparat angestellt mit dem Resultate, daß in allen 6 untersuchten Fällen mit der Verdoppelung der Kost allmählich in 2-3 Wochen der Ruhenüchternumsatz bis zu einem Maximalwert von ca. 20% anstieg, der auch bei weiterer Fortsetzung der Überernährung nicht überschritten wurde und nach plötzlicher Zurückschraubung auf die Erhaltungskost ebenso langsam wie auf den Normalwert zurückging.

Analoge Befunde wurden auch bei geringerer Überernährung erhoben. „Bei stufenweiser Vermehrung der Nahrungszufuhr konnte auch eine stufenweise

¹ LAUTER, S.: Zitiert auf S. 241.

² MAYER, L. u. F. DENGLE: Zbl. ges. Physiol. u. Path. d. Stoffw. **1906**, 228.

³ MÜLLER, A.: Zitiert auf S. 246. ⁴ NIEMANN, A.: Jb. Kinderheilk. **74**, 663 (1911).

⁵ SCHLOSSMANN, A.: Z. Kinderheilk. **5**, 241 (1912).

⁶ VARIOT u. LAVIALLE: Cliniq. inf. **10**, 229 (1912).

⁷ BAHRDT, H. u. F. EDELSTEIN: Z. Kinderheilk. **12**, 15 (1915).

⁸ RUBNER, M. u. O. HEUBNER: Z. Biol. **38**, 315 (1899).

⁹ HOWLAND: Z. physiol. Chem. **74**, 1 (1911).

¹⁰ FLEMMING, G. B.: Quart. J. Med. **14**, 171 (1921).

¹¹ HELMREICH, E.: Biochem. Z. **146**, 153 (1924) u. Kraftwechsel des Kindes, Springer (1927).

Erhöhung des Ruhenüchternumsatzes festgestellt werden. Die Luxuskonsumtion wird als ein extremes Beispiel dieser Steigerung des Ruhenüchternumsatzes angesehen.“

Wir haben also hier ein vollständiges Analogon zu den geschilderten Verhältnissen bei Tieren und erwachsenen Menschen. Nur scheint bei Kindern die Luxuskonsumtion mit größerer Regelmäßigkeit und in stärkerer Ausprägung sich einzustellen.

HELMREICH¹ geht sogar so weit, zu behaupten, daß es einen absoluten Grundumsatz bei Kindern nicht gibt, der Nüchternwert sei eine Funktion der Nahrungsmenge. So weitgehenden Schlußfolgerungen vermag ich mich allerdings nicht anzuschließen, so wichtig die Ergebnisse mir auch sonst erscheinen.

Erwähnt sei schließlich, daß STRIECK² auch in 3 übereinstimmenden, langdauernden Respirationsversuchen bei einem abnorm viel essenden 6jährigen Kinde mit Lipomatosis atrophicans eine Steigerung von 33% feststellen konnte.

Wie soll man den oxydationssteigernden Einfluß einer chronischen Überernährung auf dynamische Wirkung und Nüchternumsatz deuten? Wie ist ihr Mechanismus? Liegen hier wirklich so prinzipiell neue Dinge vor, daß die Skepsis vieler Physiologen und mancher Kliniker sich noch nicht mit ihnen befreunden kann?

Die Brücke zur alten, klassischen Stoffwechselphysiologie, in deren Namen die Lehre von der Luxuskonsumtion heute noch manchmal bekämpft wird, liegt klar zutage. RUBNER³ mit seiner sekundären spezifisch-dynamischen Stoffwechselsteigerung bei Eiweißüberernährung des Hundes hat sie geschlagen. Er hat zuerst gezeigt, daß hier progressive Erhöhungen der Zersetzungen vorkommen. Neu ist nur die Feststellung, daß der gleiche Effekt, wenn auch nicht in so starkem Maße mit einer eiweißarmen Überernährung erzielt werden kann und daß ihr Zustandekommen nicht notwendig an die Vermehrung der lebendigen Substanz wie RUBNER gemeint hat, geknüpft ist. Die Luxuskonsumtion ist nichts anderes wie RUBNERS sekundäre spezifisch-dynamische Wirkung bei kalorischer Überernährung. Weil das Wort im alten Sinne einen gewissen Beigeschmak erhalten hat, erregt es in der neuen, de facto viel älteren Bedeutung, bei einigen Forschern Anstoß. Dazu kommt das teleologische Moment, das in diesem Ausdrucke steckt. Tatsächlich ist es aber so, daß der Sinn der progressiven Steigerung das Bestreben des Organismus ist, das Entstehen eines übernormalen Ernährungszustandes durch vermehrte Zersetzung von Überschüssen hintanzuhalten. Kausal geschieht es anscheinend in der Weise, daß der dynamische Reiz in steigendem Maße die Oxydationen anfacht. Ehe die dynamische Wirkung des einen Tages vorüber ist, superponiert sich schon der Einfluß der Überernährung des folgenden, und ganz unabhängig von N-Bestand des Körpers, rascher im Hunger, langsamer bei ausreichender Ernährung, klingt dieser dynamische Reiz ab zu normalen Werten. Die Frage, warum dieser Effekt nicht immer, vielleicht nicht einmal als Regel sich einstellt, ist hier gerade so schwer zu beantworten, wie das entgegengesetzte Verhalten bei Hunger und Unterernährung. Manche Beobachtungen an Tieren und Menschen sprechen dafür, daß Anpassung nach unten mit Anpassung nach oben Hand in Hand geht.

Vielleicht liegt die Ursache der Verschiedenheiten in dem Verhalten der Schilddrüse. Die Versuche von ECKSTEIN und GRAFE⁴ sprechen sehr dafür, daß dieser Inkretdrüse hier eine wichtige Rolle zukommt, denn nach Heraus-

¹ HELMREICH, E.: Zitiert auf S. 249.

² STRIECK, F.: Münch. med. Wschr. 1926, 2029.

³ RUBNER, M.: Zitiert auf S. 421.

⁴ ECKSTEIN, E. u. E. GRAFE: Zitiert auf S. 243.

nahme der Thyreoiden hörte die Luxuskonsumtion auf. Auch die erhöhte dynamische Wirkung der Nahrung bei Basedowkranken deutet in dieser Richtung. Andere wie KESTNER und seine Mitarbeiter¹, LIEBESNY² schreiben der Hypophyse einen beherrschenden Einfluß auf die Stärke der dynamischen Wirkung zu, der von anderen, wie vor allem von BIEDL³ in Abrede gestellt wird.

Das Verhalten der Luxuskonsumtion bei hypophysiopriven Tieren ist bisher noch nicht untersucht worden. Noch viele Einzelfragen harren hier der Lösung. Vor allem muß ein größeres Tatsachenmaterial herbeigeschafft werden. Die von mir und meinen Mitarbeitern angestellten Überernährungsversuche sind zwar von mancher Seite angegriffen, aber noch nie wiederholt worden. Rechnerische Manipulationen sind immer fragwürdig und haben wenig Beweiskraft.

Wiewohl ich persönlich die Existenz einer Luxuskonsumtion im oben definierten Sinne durch vielfache Tatsachen als bewiesen erachte, hat diese Auffassung sich noch nicht allgemein durchgesetzt, wenn ihr auch eine Reihe namhafter Physiologen und Kliniker (wie BIEDL, DURIG, KESTNER, KREHL, VON NOORDEN, VON BERGMANN, LICHTWITZ u. a.) zugestimmt haben. Gerade für die Physiologen ist es anscheinend nicht leicht, sich hier vom Banne der tiefeingewurzelten Lehren von PFLÜGER und VOIT freizumachen. Selbst bei den viel eindeutigeren Befunden bei Hunger und Unterernährung, über deren Beurteilung bei klinischen Forschern nahezu völlige Einstimmigkeit besteht, beginnt erst allmählich die Anschauung, daß hier herabgesetzte Oxydationen nicht als Folge verringerten Protoplasmas, sondern verminderter Nahrungszufuhr sich einstellen, in physiologischen Kreisen sich durchzusetzen.

2. Das Verhalten des Eiweißumsatzes bei der Überernährung.

(Die Frage der Eiweißmast.)

Auch auf diesem Gebiete hat sich in den letzten Jahrzehnten zweifellos ein Wandel in unseren Auffassungen vollzogen.

Für die klassische Stoffwechselphysiologie des vorigen Jahrhunderts (PFLÜGER⁴, VOIT⁵, RUBNER⁶ u. a.) war die Frage, ob es bei einer Überernährung zu N-Retentionen kommt, sehr rasch beantwortet, und zwar im Prinzip im negativen Sinne. In den ersten Tagen wurden zwar meist N-Ansätze beobachtet, dann aber kam es meist rasch zu einem Gleichgewicht, und bei Fortfall der Überernährung erschienen die zurückgehaltenen N-Mengen bald wieder im Harn. Obwohl diese Ergebnisse fast ausschließlich bei Hunden unter dem Einfluß einer reinen Fleischüberernährung gewonnen waren, wurden sie doch vielfach verallgemeinert für jede Art der Überernährung, sofern die Eiweißmengen über den Normalbedarf hinausgingen, und auch ohne weiteres in dieser erweiterten Form auf den Menschen übertragen.

Gleichwohl lagen bei VOIT⁵ und PFLÜGER⁴ schon vereinzelte Beobachtungen vor, die vor einer Verallgemeinerung warnen sollten.

So kam z. B. VOIT⁵ in einem Versuch mit viel Kohlehydraten zu der Feststellung: „Reicht man dagegen verhältnismäßig große Quantitäten von Kohlehydraten, so wahrt der Ansatz an Eiweiß lange Zeit fort.“ Auch hier wurde allerdings, ohne daß der Versuch genügend fortgesetzt wurde, schließlich ein N-Gleichgewicht supponiert. Gegen diese damals durchaus dominierende Ansicht von der Unmöglichkeit einer stärkeren Eiweißmast sprachen aber damals

¹ PLAUT, R.: Zitiert auf S. 241. ² LIEBESNY, P.: Zitiert auf S. 241.

³ BIEDL, A.: Verh. d. 5. Tagung d. Ges. Verd. u. Stoffw.-Krankh. 1925.

⁴ PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. **32**, 66 (1892).

⁵ VOIT, C.: Hermanns Handb. der Physiol. **6**, 269 (1881).

⁶ RUBNER, M.: Zitiert auf S. 241.

schon eine große Reihe von Erfahrungen, die sich zum Teil auf Tieranalysen stützten, bei typischen Masttieren (Ochsen, Schweinen und Hammel). LAWES und GILBERT¹, SCHULZE und MAERCKER², HENNEBERG, KERN und WATTENBERG³ legten schon in den 60er und 70er Jahren in dieser Richtung Material vor, ohne mit ihrer Ansicht durchzudringen. Durch spätere Untersuchungen von HENNEBERG und PFEIFFER, PFEIFFER und KALB, KELLNER, FRISKE, MÖLLGARD u. a., ANDERSON u. a. (Literatur bei GRAFE⁴) wurde aber jeder Zweifel behoben und die N-Mast sicher bewiesen. Daß auch bei starker Überernährung Hunde genau sich so verhalten, geht aus den Versuchen von GRAFE und GRAHAM⁵ sowie ECKSTEIN und GRAFE⁶ hervor. Einmal wurden sogar 298 g N retiniert, wobei die Abzüge in den umrahmenden Hungerperioden mitberücksichtigt sind. Allerdings wurden hier keine N-Bestimmungen der Tiere selbst vorgenommen.

Und wie bei den Tieren, so ist es auch beim Menschen, vor allem dann, wenn vorher durch Infektionskrankheiten oder aus anderen Gründen starke N-Verluste eingetreten waren (ENGEL, PURITZ, v. MORACZEWSKI, LÜTHJE, BENEDICT und SURANYI, RICHTER, LÜTHJE und BERGER, v. NOORDEN, HIRSCHFELD, SVENSON, ALBU, WHITE und SPRIGGS, GRAFE und KOCH, v. HOESSLIN, KESTNER u. a., Literatur bei GRAFE⁷).

Die höchsten mitgeteilten Zahlen liegen bei 661,04 g (WHITE und SPRIGGS⁸) und 535 g N (GRAFE und KOCH⁹). Notwendig für starke Retentionen ist vorausgegangene Unterernährung aber keineswegs, denn bei passend gewählter, vor allem sehr kohlehydratreicher Nahrung lassen sich auch beim gesunden, ausreichend ernährten Menschen erhebliche Eiweißansätze herbeiführen (KRUG¹⁰, DAPPER¹¹, KAUFMANN und MOHR¹², DENGLER und MAYER¹³, A. MÜLLER¹⁴, LÜTHJE und BERGER¹⁵, BORNSTEIN¹⁶ u. a.). Selbst beim Greise ist das möglich (KÖVÖSI¹⁷). Mit 371 g N in 71 Tagen waren sie am höchsten bei MAYER u. DENGLER¹³.

Wichtig ist dabei die Feststellung, daß entgegen den alten Stoffwechselversuchen meist kein Nachlassen der N-Retentionen zu erkennen ist. Der Ansatz geht anscheinend nahezu unbegrenzt weiter, bis die weitere Überernährung an der weiteren Bewältigung der Nahrung scheitert. Nach dem gewaltigen angeführten Beobachtungsmaterial ist also die Auffassung der klassischen Stoffwechselphysiologie von dem mehr oder weniger raschen Erreichen eines Gleichgewichts unhaltbar geworden, und es entsteht die Frage, wie diese N-Retentionen zu deuten sind. N-Retentionen sind natürlich nicht ohne weiteres mit Eiweißretentionen identisch. Schon in der Nahrungszufuhr ist nicht aller Stickstoff als Eiweiß enthalten (z. B. Kreatin, Kreatinin usw.).

Trotzdem kann nach den mehrfach vorgenommenen Analysen der Gesamttiere kein Zweifel daran sein, daß der retinierte Stickstoff zur Hauptsache nach als Eiweiß angesetzt ist.

Von vornherein war es nun sehr unwahrscheinlich, daß es sich dabei ganz oder nur der Hauptsache nach um echtes Protoplasma, etwa um eine *Eutropie* der

¹ LAWES u. GILBERT: Philos. transact. of the Royal. soc. **2**, 439 (1859); **3**, 865 (1860).

² SCHULZE u. MAERCKER: Jb. f. Landw. **5** (1870); **6** (1871).

³ HENNEBERG, KERN u. WATTENBERG: Jb. f. Landw. **26**, 549 (1878).

⁴ GRAFE, E.: Monographie, S. 196. ⁵ GRAFE u. GRAHAM: Zitiert auf S. 246.

⁶ ECKSTEIN u. GRAFE: Zitiert auf S. 243. ⁷ GRAFE, E.: Monographie, S. 184.

⁸ WHITE u. SPRIGGS: Zitiert auf S. 246. ⁹ GRAFE u. KOCH: Zitiert auf S. 244.

¹⁰ KRUG: Arch. Anat. u. Physiol. **1893**, 373.

¹¹ DAPPER, M.: Die Fleischmast beim Menschen. Inaug.-Diss. Marburg 1902.

¹² KAUFMANN, M. u. L. MOHR: Berl. klin. Wschr. **40**, 161 (1903).

¹³ DENGLER u. MAYER: Zitiert auf S. 249. ¹⁴ MÜLLER, A.: Zitiert auf S. 246.

¹⁵ LÜTHJE, O. u. BERGER: Dtsch. Arch. klin. Med. **81**, 248 (1904).

¹⁶ BORNSTEIN: Berl. klin. Wschr. **1907**, Nr 46 u. 42.

¹⁷ KÖVÖSI, G.: Z. klin. Med. **22**, 121 (1901).

Zellen im Sinne VIRCHOWS, handeln könne. Dreierlei spricht meines Erachtens entscheidend dagegen. Einmal die Möglichkeit, diese Ansätze fast beliebig lang und stark zu ziehen, zweitens die Tatsache, daß eine Vermehrung des lebendigen Eiweißes immer zu einer Vermehrung der Oxydationen führt und schließlich die Beobachtung, daß diese Ansätze in anderer Form vor sich gehen als bei der Zunahme an lebendiger Substanz. Der erste Punkt wurde schon vorher erwähnt. Hinsichtlich der Beziehungen von Eiweißansatz und Oxydationssteigerung könnte man an RUBNERS Versuche denken, in denen ein Parallelismus von N-Ansatz und Umsatzsteigerung angenommen wurde. Wie schon ausgeführt wurde, scheint diese Deutung schon für diese Versuche mir fraglich, vollkommen aber versagt sie für die Fälle, in denen zwar Steigerungen vorhanden sind, diese aber nicht parallel mit der Nahrung des Eiweißbestandes gehen, sondern bei annähernd gleicher N-Menge im Körper mit dem Einstellen der Überernährung langsam wieder verschwinden. Am klarsten und eindeutigsten liegen aber die Verhältnisse in den Fällen, in welchen trotz gewaltiger, zunehmender N-Retentionen die Nüchternwerte des Gesamtstoffwechsels unverändert bleiben (DENGLER und MAYER¹). Schließlich wird lebendiges Eiweiß wohl immer mit der 4fachen Menge Wasser angesetzt, so daß ein gewisser Parallelismus zwischen Eiweiß und Gewichtsansatz vorhanden ist.

Gerade dieser aber fehlt bei den N-Retentionen bei starker Überernährung. Die Gewichtszunahmen sind auffallend gering, zumal mit der Dauer der Überernährung. Somit kann kein Zweifel daran bestehen, daß das Retentionseiweiß mit weit genügenderen Wassermengen, vielleicht sogar trocken angesetzt wird bzw. das zu seiner Quellung nötige Wasser den vorhandenen Vorräten entnimmt (RUBNER²).

So kann kein Zweifel daran bestehen, daß wir hier zum größten Teil ein biologisch vom Protoplasmaweiß verschiedenes Eiweiß vor uns haben.

Zu dieser Annahme wurden auch die meisten Beobachter gedrängt. Verschieden sind nur die Namen und in unwesentlichen Punkten manchmal auch die Definitionen, welche für dies nicht atmende Eiweiß gegeben wurden. E. PFLÜGER³ sprach von einer unbekannten Mastsubstanz mit vielleicht größerem Aminosäuregehalt, VOIT⁴ von zirkulierendem Eiweiß, v. NOORDEN⁵ von Reserveeiweiß. Weitere Bezeichnungen sind: Zelleinschlußeiweiß (LÜTHJE⁶), totes Eiweiß (A. FRAENKEL⁷), labiles Eiweiß (HOFMEISTER⁸), Vorrats- oder Ameliorationseiweiß (RUBNER⁹). Vielfach werde die Annahme gemacht, daß es nicht in die Zellen eintritt und leichter der Verbrennung anheim fällt. Weder das eine noch das andere dürfte für die Hauptmenge zutreffen. Die angesetzten Mengen sind manchmal so groß, daß sie unmöglich frei in den Gewebsflüssigkeiten enthalten sein können. Mit Recht haben daher LÜTHJE⁶, v. NOORDEN⁵ und PFLÜGER¹⁰ diese Ansicht bekämpft und eine Einkagerung in die Zellen, vor allem die der Leber, angenommen. Tatsächlich fand auch SEITZ¹¹ bei gemästeten Enten die Gesamtstickstoffmenge der Leber im Verhältnis zum Gesamt-N des übrigen Körpers 2—3mal so hoch.

¹ DENGLER u. MAYER: Zitiert auf S. 249.

² RUBNER, M.: Arch. Quat. u. Physiol. **1911**, 67.

³ PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. **54**, 333 (bes. 414 u. 419) (1893).

⁴ VOIT, C.: Zitiert auf S. 251.

⁵ NOORDEN, C. von: Handb. d. Path. d. Stoffw. 1. Aufl., S. 120 (1893).

⁶ LÜTHJE u. BERGER: Zitiert auf S. 252.

⁷ FRAENKEL, A.: Virchows Arch. **67**, 273 (1876, 1893).

⁸ HOFMEISTER: Zitiert bei MAGNUS-LEVY in von Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 2. Aufl., **1**, 343 (1906).

⁹ RUBNER, M.: Arch. f. Physiol. S. 67 (1911).

¹⁰ PFLÜGER, E.: Zitiert auf S. 251. ¹¹ SEITZ: Pflügers Arch. **111**, 309 (1906).

Immerhin ließ dieser Befund auch eine andere Deutung zu (vgl. z. B. die Kritik von HAMMARSTEN¹). Auch JUNKERSDORF² Beweisführung, daß die von ihm bei einer Eiweißmast gefundene, erhebliche Lebervergrößerung weder durch Glykogen, noch durch Fett, noch durch Wasser bedingt war, ist indirekt und daher noch nicht zwingend.

Erst genaue histologische Befunde von BERG³ (bei Salamander, Frosch und Kaninchen) und STÜBEL⁴ (bei der weißen Ratte), die von NOEL, LOEFFLER und NORMANN, ESAKI (Literatur bei BERG³) u. a. bestätigt wurden, haben den meines Erachtens unumstößlich sicheren Beweis für die Existenz einer auch tinktorell sich anders verhaltenden Eiweißsubstanz erbracht, indem in den Leberzellen gemästeter Tiere in reichlicher Menge beim Hungertier nicht vorhandene Tropfen gefunden wurden, die typische Mikroeiweißreaktionen zeigten. STÜBEL² zeigte dann weiter, daß diese „Eiweißschollen“ nach Adrenalin verschwanden. Zwingender noch wäre der Beweis gewesen, wenn gleichzeitig mit dem Verschwinden dieser Einlagerungen auch der Eiweißgehalt der Leber sich vermindert hätte. Die Tatsache, daß Adrenalininjektionen in der Regel den Eiweißumsatz des Gesamttieres steigern, macht diese Annahme auch für die Leber wahrscheinlich. Trotzdem wäre ein direkter Beweis bei der Wichtigkeit der Frage sehr wünschenswert.

Erwähnt sei schließlich, daß auch versucht wurde, auf chemischem Wege etwas über die Natur des Masteiweißes zu erfahren. Vor allem sind die Quotienten N:C und N:P₂O₅ bei verschiedenen Mästungsarten untersucht worden (vgl. M. MÜLLER, CASPARI, STOCKHAUSEN, BUCHMANN, DAPPER, CRONHEIN, MOHR, GRUND u. a. (Literatur bei GRUND⁵). Im ganzen ist nicht sehr viel bei diesen mühevollen Untersuchungen herausgekommen. Vielleicht läßt sich den bei verschiedenen Tierarten erhobenen, aber im Endresultat übereinstimmenden Angaben von GRUND⁵ und TICHMENEFF⁶ entnehmen, daß das Masteiweiß etwas ärmer an P₂O₅ ist, als das lebendige Protoplasma.

3. Überernährung und Fettsucht.

Neuere Darstellungen über die Fettsucht: MATTHES, M.: *Erg. inn. Med.* **13**, 82 (1914). BRUGSCH: *Spez. Pathol. u. Ther. inn. Krankh.*, v. KRAUS u. BRUGSCH **1**, 27 (1919). UMBER, F.: *Ernährung und Stoffwechselkrankheiten*, 3. Aufl. Berlin u. Wien: Urban und Schwarzenberg 1925. - BERGMANN, G. v.: *Oppenheims Handb. d. Biochemie* **7**, 562 (1927).

Jede Überernährung, sofern sie ausgeprägt ist, lange andauert und nicht durch Oxydationssteigerungen kompensiert ist, führt schließlich zu einer progressiven Gewichtszunahme und damit zur Fettsucht, d. h. einer Fettansammlung, welche Beschwerden macht und die Leistungsfähigkeit des Menschen und seiner Organe beeinträchtigt. An und für sich ist es eine erstaunliche Tatsache, daß diese Krankheit nicht viel weiter verbreitet ist und bei manchen Völkern nahezu ganz fehlt. Das führt zu der Frage, ob im Organismus Einrichtungen getroffen sind, die dem Entstehen einer Fettsucht entgegenwirken. Wie ist es möglich, daß bei gleichen inneren und äußeren Lebensverhältnissen die meisten Menschen ihr Leben lang ihr Gewicht mit geringen Schwankungen

¹ HAMMARSTEIN, O.: *Lehrb. d. physiol. Chem.* 7. Aufl., S. 363. Wiesbaden: Bergmann 1910.

² JUNKERSDORF, O.: *Pflügers Arch.* **186**, 254 (1921).

³ BERG: *Anat. Anz.* **42**, 251 (1912); *Biochem. Z.* **61**, 248 (1914); *Arch. mikrosk. Anat.* **94**, 518 (1920); *Pflügers Arch.* **196** (1922); **214**, 243 (1926).

⁴ STÜBEL: *Pflügers Arch.* **185**, 74 (1920).

⁵ GRUND, G.: *Habil.-Schrift.* Halle 1910.

⁶ TICHMENEFF, N.: *Biochem. Z.* **59**, 326 (1914).

von wenigen Kilogramm konstant erhalten? Das feine Regulativ ist zweifellos in erster Linie der Appetit. Sein Mechanismus ist im einzelnen noch keineswegs klar (vgl. darüber den geistvollen Aufsatz von DERIC¹), aber mit untrüglicher Zuverlässigkeit meldet er im Falle des Nahrungsbedarfs sich als Hunger, im Falle einer ausreichenden Nahrungszufuhr als Sättigungsgefühl. In Zeiten abnormer Ernährung oder eines abnormen Ernährungszustandes scheint dies Regulationsprinzip nicht immer mit der Genauigkeit zu funktionieren wie in normalen Tagen.

Bekannt sind die oft über das Ziel hinauschießenden Gewichtszunahmen nach zehrenden Krankheiten, und in besonders sinnfälligem Maße haben wir das rapide Auftreten der Fettsucht in den ersten Jahren nach Beseitigung der Inflation und vieler Hemmungen für eine normale Ernährung, die für die meisten Deutschen fast ein Jahrzehnt nicht mehr bestanden hatte, in Deutschland erlebt. Die lange, nicht einmal immer ausreichende Minimalernährung leistete einer in diesem Falle fast physiologischen Hyperappetenz Vorschub. Die Freude am Essen war so groß, daß die mahnende Stimme des Sättigungsgefühls sich kaum meldete oder überhört wurde. Der Regulationsmechanismus war gestört. Was nun unter besonderen Verhältnissen weit verbreitet vorgekommen ist, kann als Einzelstörung auch unter normalen äußeren Ernährungsbedingungen sich einstellen, sei es, daß der Appetit abnorm groß, oder das Sättigungsgefühl abnorm klein ist (Hyperappetenz v. BERGMANN² oder vielleicht umfassender Dysorexie UMBERS³). SOHLERN⁴ nimmt sogar eine angeborene Anlage zu abnorm großem Appetite an. Sie soll vom Bauchumfang abhängig sein, indem Leute mit besonders großen Bäuchen ein vermindertes Sättigungsgefühl haben, weil bei ihnen der intrastomachale Druck, der nach NEISSER und BRÄUNING⁵ das Sättigungsgefühl vermitteln soll, erst später und unvollkommener wie in der Norm sich einstellt. Nach den Untersuchungen von BRUNS⁶ über die reflektorische Bauchdeckenerschlaffung bei Magenau dehnung, liegen die Dinge allerdings nicht so einfach mechanisch wie SOHLERN⁴ sie darstellt, doch leidet dadurch die Bedeutung dieser Vorstellungen für die vorliegende Frage nicht.

Außer solchen Appetitanomalien gibt es aber zweifellos auch Leute, die aus Gewohnheit, Gedankenlosigkeit oder reiner Freude am Essen das normalerweise sich meldende Sättigungsgefühl nicht beachten, oder aber sie essen so rasch, daß das Sättigungsgefühl, das zu seinem Auftreten zweifellos einer gewissen Zeit bedarf, erst zu spät eintritt. Es ist klar, daß auch solche Leute leicht fettleibig werden.

Ein weiteres Regulativ gegen das Auftreten der Fettsucht liegt zweifellos dort vor, wo vergrößerte Nahrungsaufnahme mit vermehrter Motilität oder besonders lebhaftem Temperamente zusammentreffen, doch darf man letzteres nicht etwa als einen Kompensationsvorgang auffassen. Der Kausalzusammenhang ist vielmehr ein umgekehrter, indem der Bedarf solcher Menschen im gewöhnlichen Lebensmilieu ein größerer ist. Große Nahrungsaufnahmen machen nicht lebhaft, sondern träge. Das alte lateinische Wort: *post cenam stabis, aut mille passum meabis* ist, sofern damit ein Maximum der Bewegung vorgeschrieben sein soll, durchaus zutreffend.

¹ DERIC, A.: Appetit. Vortrag in der Ges. d. Ärzte Wiens. Berlin: Julius Springer 1925.

² BERGMANN, G. v.: Zitiert auf S. 254 (Zus.).

³ UMBER, F.: Zitiert auf S. 255 (Zus.).

⁴ SOHLERN: Med. Klin. 1912, 1541.

⁵ NEISSER, E. u. BRÄUNING: Münch. med. Wschr. 1911, 1955.

⁶ BRUNS, O.: Kong. f. inn. Med. Dresden 1920. Verh. S. 158.

Schließlich fragt es sich, ob der Organismus noch über andere Einrichtungen verfügt, die der Entstehung einer Fettsucht entgegenarbeiten. Eine solche könnte in der Fähigkeit einer Luxuskonsumtion bestehen, d. h. in der Möglichkeit, vermehrte Nahrungsaufnahmen mit einer vermehrten dynamischen Oxydationssteigerung zu beantworten. Daß Luxuskonsumtion vorkommt, scheint mir nach den oben mitgeteilten Beobachtungen erwiesen. Die Frage ist nur, in welchem Umfange sie vorkommt, aber darüber wissen wir noch wenig. Ist die Vorstellung, daß Luxuskonsumtion das Entstehen einer Fettsucht verhindert, richtig, so wäre zu erwarten, daß bei Überernährung die dynamische Steigerung bei Fettsüchtigen geringer ausfällt. Das berührt die alte Frage nach dem Verhalten der spezifisch-dynamischen Wärmesteigerung bei Fettsüchtigen. Da dies Problem für die Genese der Fettsucht wichtig ist — die innersekretorischen Formen werden an anderer Stelle besprochen —, muß hier kurz darauf eingegangen werden. Die Frage des Nüchternumsatzes ist für die Überernährungsfettsucht, die hier vor allem interessiert, von allen Seiten im Sinne eines normalen Verhaltens beantwortet. Die Frage der dynamischen Wirkung ist wegen der breiten Streuung der Normalwerte schwer zu beantworten. Nur im Falle jedes Fehlens einer

Steigerung läge eine eindeutige Antwort vor. Aber dergleichen ist kaum zu erwarten und für die vorliegende Frage auch nicht zu verlangen. Die vorliegenden Versuche, die meist mit kurzfristigen Beobachtungen durchgeführt wurden, ergaben wechselnde Resultate. Während die Beobachtungen v. WILLEBRANDT¹, STÄHELIN², HAUSLEITER³, MEANS⁴ sicher normale Werte zeigten, liegen die Zahlen in einem Falle von JAQUET und SVENSON⁵ wohl abnorm niedrig, in dem Versuche von REACH⁶ und einer Beobachtung von v. BERGMANN⁷ ist die Beurteilung unsicher. Absolut beweisend ist der Doppelversuch von ROLLY⁸, der den gleichen dynamischen Versuch mit einer großen Eiweißmenge bei dem gleichen Menschen vor und nach Auftreten einer Fettsucht durchführen konnte. Da die Grundumsatzwerte sich in beiden Perioden decken, sind die Versuche erst recht gut

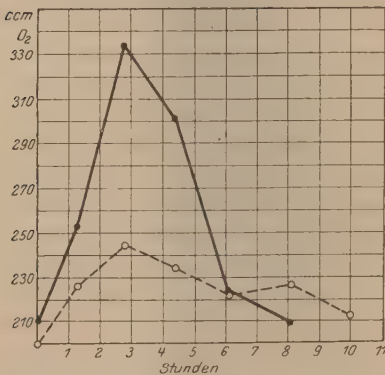


Abb. 19. Verschiedene dynamische Wirkung der gleichen Eiweißmenge beim gleichen Menschen im normalen Zustande und bei Fettsucht.

(Nach F. ROLLY.)

Versuch 1. ●—● O₂-Verbrauchswerte nach 1000 g rohem, geschabtem Fleisch + 1 Eigelb (normal). Versuch 2. ○—○—○ O₂-Verbrauchswerte nach 1000 g rohem, geschabtem Fleisch + 1 Eigelb (nach Fettansatz).

vergleichbar. Die Resultate sind, wie aus Abb. 19 ersichtlich, so klar, daß sie eines weiteren Kommentars nicht bedürfen.

Sehr niedrige Zahlen gaben auch PLAUT⁹ und LIEBESNY¹⁰ an, doch läßt sich dagegen der Einwand erheben, daß es zum großen Teile Stichproben, nicht Serienuntersuchungen sind.

¹ v. WILLEBRANDT: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **20**, 152 (1901).

² STÄHELIN, K.: Z. klin. Med. **65**, 425 (1908).

³ HAUSLEITER: Z. exper. Path. u. Ther. **17**, 413 (1915).

⁴ MEANS, H.: J. metabol. Res. **32**, 121 (1915).

⁵ JAQUET u. SVENSON: Z. klin. Med. **41**, 375 (1900).

⁶ REACH, F.: Salkowski-Festschrift 1904.

⁷ BERGMANN, G. v.: Z. exper. Path. u. Ther. **5**, 646 (1901).

⁸ ROLLY, F.: Dtsch. med. Wschr. **47**, 887 (1921).

⁹ PLAUT, R.: Zitiert auf S. 241. ¹⁰ LIEBESNY, P.: Zitiert auf S. 241.

Um so beweiskräftiger sind die vergleichenden Untersuchungen C. C. WANG, STROUSE und SAUNDERS¹ die 8 Stunden fortlaufend das dynamische Verhalten der gleichen Kost bei 12 Fettsüchtigen und je 6 Unterernährten und Normalen untersuchten. Die pro Stunden in Prozenten durchschnittlich berechnete Stoffwechselsteigerung ergibt, wie aus Abb. 20 das klare Bild einer abnorm niedrigen Wirkung von Eiweiß (32–65 g Protein) bei Fettsüchtigen.

Die gleichen, wenn auch nicht so starken Unterschiede finden sich nach Kohlehydratzufuhr, Abb. 21, während nach Fettgaben die Differenzen klein ausfielen.

Die Versuche von LAUTER² fielen wechselnd aus. Sichere Erniedrigungen lagen nur zweimal vor, bei einer

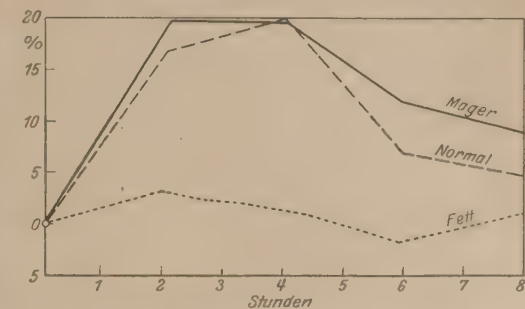


Abb. 20. Vergleich der spezifisch-dynamischen Wirkung bei 66 g trockenem Eiweiß bei Normalen, Fetten und Mageren. (Nach CHI CHE WANG, STROUSE und SAUNDERS.)

cerebralen und einer klimakterischen Fettsucht. wie sie kaum sonst bei Fettsüchtigen in neuerer Zeit gefunden sind. Da in 4 von diesen Fällen sogar der Grundumsatz erhöht war, so liegt der Gedanke nahe, daß bei diesen Kranken Komplikationen vor- oder Blutdrucksteigerungen) oder aber daß die Kranken nicht die absolute Ruhe einhielten, die für solche Versuche unerlässlich ist. Jedenfalls sind Steigerungen von 35–50% noch in der 3. bis 4. Verdauungsstunde bei Gesunden, geschweige denn bei Fettsüchtigen nach der kleinen Dosis von 200 g Rindfleisch bisher nie beschrieben und äußerst unwahrscheinlich, falls nicht eine der genannten Ursachen vorlag. Aus Beobachtungen unserer Klinik weiß ich, daß bei manchen Fettsüchtigen mit Mundstückapparaten keine brauchbaren Resultate zu erhalten sind, während in der großen Respirationsskammer sofort normale Werte gewonnen wurden. Auf jeden Fall sind die niedrigen Werte hier immer die beweiskräftigeren. Übrigens betont auch LAUTER² selbst die Problematik kurzfristiger Versuche bei solchen Kranken.

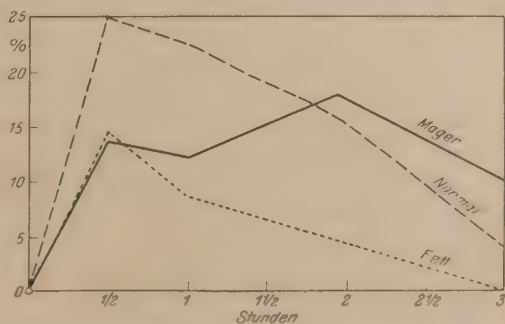


Abb. 21. Vergleich der spezifisch-dynamischen Wirkung von 100 g Kohlehydraten bei Normalen, Fetten und Mageren. (Nach CHI CHE WANG, STROUSE und SAUNDERS.)

Um die besonders wichtige Frage zu entscheiden, ob bei Fettsüchtigen eine Luxuskonsumtion in dem Sinne fehlt, daß Überernährung zu keiner abnormen Steigerung der Verbrennung nach Nahrungsaufnahme führt, wurden von LAUTER²

¹ WANG, C. C., S. STROUSE u. A. D. SAUNDERS: Arch. int. Med. **34**, 573 (1924).

² LAUTER, S.: Zitiert auf S. 241.

Fettsüchtige mehrere Tage überernährt und dann die Wirkung einer Kost von 4390 Cal und 18,6 g N untersucht.

Die Steigerung, die in einzelnen Versuchen nur bis zu ca. 4., in anderen bis zur 7. bis 10. Stunde verfolgt wurde, betrug 11–15%.

Da ein normaler Vergleichsversuch ebensowenig zur Verfügung stand, wie ein Vergleich bei den gleichen Kranken, gewonnen bei einer anderen an den Vortagen gegebenen Kost, so ist mit den gewonnenen Zahlen nicht viel anzufangen. Nach analogen Beobachtungen bei Tieren scheinen sie mir eher niedrig als hoch. Die in der Überernährungsperiode gewonnenen Werte für die spezifisch-dynamische Wirkung von 300 g Rindfleisch sind normal, jedenfalls nicht erniedrigt, in einem Falle von exogener Fettsucht sogar eher erhöht. Leider fehlen auch hier Vergleichsversuche bei den gleichen Kranken unter dem Einfluß anderer Ernährungsregime.

Überblickt man das ganze, bisher zu diesen Fragen, welche die Genese der Fettsucht betreffen, vorliegende Material, so ist es wegen seiner heterogenen Resultate unbefriedigend. Abnorm niedrige Oxydationen nach Nahrungszufuhr bei Fettsüchtigen scheinen mir durch die zahlreichen Beobachtungen vor allem von ROLLY¹ und CHE CHU WANG² und seinen Mitarbeitern bewiesen, in anderen Fällen scheinen sie zu fehlen, wenn auch nicht immer die zweckmäßigste Methode zur Anwendung kam. Sicher liegt keine Gesetzmäßigkeit vor. Das Fehlen einer Luxuskonsumtion kann daher immer nur in einzelnen Fällen als Ursache des Entstehens einer Fettsucht angeschuldigt werden.

Ganz klar liegen die Verhältnisse bei der sog. Überernährungsfettsucht, d. h. der Form, in der chronisch über den Bedarf im weitesten Sinne hinausgehende Nahrungsmengen genossen wurden. Es bleibt aber noch ein großer Rest unklarer Fälle, vor allem der sog. endogenen oder dyshormonalen Art. Eine Trennung dieser von den anderen Fällen ist nur auf Grund klinischer, nicht stoffwechselpathologischer Kriterien möglich. Überernährung ist stets die Ursache und konstitutionelle Momente, und sei es auch nur die Dysorexie, sind wohl immer im Spiele, so daß eine scharfe Trennung nicht möglich ist.

Das Grundproblem der Genese der Fettsucht ist nach wie vor die Frage, ob hier ein rein energetisch lösbares Problem vorliegt, oder ob wir gezwungen sind, besondere Eigentümlichkeiten des Fettsüchtigen, eine abnorm leichte Fettbildung oder abnorm schwere Fettverbrennung, eine lipomatöse Tendenz im Sinne von v. BERGMANN³ anzunehmen. Für eine verminderte Fettverbrennung könnten die Versuche von WANG, STROUSE und SAUNDERS⁴ ins Feld geführt werden, die nach reichlicher Fettzufuhr höhere respiratorische Quotienten als bei normalen oder mageren Vergleichspersonen fanden. Die Ursache ist aber meines Erachtens nicht in ihrer verschlechterten Fettverbrennungsfähigkeit, sondern in einem vermehrten Glykogengehalt des Adipösen zu suchen, so daß hier die leicht oxydablen Kohlehydrate vermehrt zur Verbrennung kommen. W. ARNOLDI⁵ vertritt demgegenüber die Ansicht, daß bei der Fettsucht eine verminderte Fähigkeit zur Kohlehydratverbrennung vorliegt. Er schließt das aus einer Neigung zu Hyperglykämie sowie hohen respiratorischen Quotienten, die selbst im Nüchternzustand bei Fettsüchtigen häufig über die Einheit hinausgehen könnten. Letzteres ist unter den unzähligen Respirationsversuchen bei Fettsüchtigen bisher noch nie beobachtet worden, und deshalb mit Vorsicht zu

¹ ROLLY: Zitiert auf S. 256.

² WANG, C. C. u. Mitarbeiter: Zitiert auf S. 257.

³ BERGMANN, G. v.: Zitiert auf S. 254 (Zus.).

⁴ WANG, C. C., S. STROUSE u. A. SAUNDERS: Arch. int. Med. **36**, 397 (1926).

⁵ ARNOLDI, W.: Z. klin. Med. **94**, 268 (1922). (Lit.)

verwerten. Selbst bei Tieren kommen so große Zahlen nur bei sehr starker Kohlehydratmästung, wie sie in ARNOLDIS Versuchen nicht vorgelegen hat, ausnahmsweise vor, bei Menschen nur bei einer ungewöhnlich starken Überernährung nach vorausgegangenen starken Gewichtseinbußen (GRAFE und KOCH¹).

Bei Werten von R.-Q. unter 1,0 wird aber nie einwandfrei zu entscheiden sein, ob eine vermehrte Kohlehydratverbrennung oder eine Fettbildung aus Zucker vorgelegen hat. Eine Entscheidung ist vorläufig in diesen ganzen Fragen noch unmöglich. Wir werden immer wieder versuchen, den Weg einer energetischen Erklärung, als den befriedigenderen zu beschreiten. Die ungeheuerere Schwierigkeit liegt daran, daß die Fettsucht eine eminent chronische Krankheit ist. Es erscheint geradezu hoffnungslos, Einsparungen im Stoffwechsel in Werte von 20 g Fett täglich festzustellen, und doch bedeutet das eine Gewichtszunahme von 7–8 kg im Jahre. Sinkt der dynamische Wert der gleichbleibenden Kost von 16 auf 8%, so hätten wir in beiden Fällen durchaus normale Werte, aber die Differenz würde genügen, um bei gleicher Nahrungszufuhr Fettansätze im genannten Ausmaße entstehen zu lassen. Sicher machen Motilität und Temperament viel aus, diese großen Unbekannten, mit denen alle nicht befriedigt aufgehenden Stoffwechselrechnungen so gern stimmig gemacht werden, aber es bedeutet meines Erachtens eine allzu bequeme Vereinfachung des Problems der Fettsucht, wenn wieder in neuerer Zeit LAUTER², wie es früher schon in der klassischen Stoffwechselära geschah, auf sie allein rekurriert.

¹ GRAFE u. KOCH: Zitiert auf S. 244.

² LAUTER, S.: Zitiert auf S. 241.

Die Pathologie des Gesamtstoffwechsels (mit Ausschluß der inneren Sekretion).

Von

E. GRAFE

Würzburg.

Mit 3 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

Endocrinology and metabolism, 5 Bände. Herausgegeben von L. F. BARKER. New York u. London 1922—1925. — GRAFE, E.: Pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. München: J. F. Bergmann 1923. — BOOTHBY u. SANDIFORD: Basal metabolism. Physiologic. Rev. 4, 924. — MC. CANN: Calorimetry in Medicine. Medicine 3 (1924). — DU BOIS, E. F.: Basal metabolism in Health and disease. Philadelphia u. New York: Lea u. Febiger 1924 und 2. Aufl. ebenda 1927. — TERROINE, E. F. u. E. ZUNZ: Le metabolisme de base. Presses univ. de France. Paris 1925. — Vgl. ferner die einschlägigen Kapitel in C. Oppenheimers Handb. d. Biochemie, 2. Aufl., vor allem Bd. VI und VII. Jena: Fischer 1926—1927. — LUSK, G.: Science of nutrition. 4. Aufl. Saunders, Philadelphia u. London 1928.

Einleitung und Einteilung.

Während die Pathologie des Gesamtstoffwechsels früher nur an wenigen Orten studiert wurde, ist dies schwierige Gebiet seit einigen Jahren zuerst in Amerika, dann auch in Ländern deutscher Zunge in Mode gekommen, so daß ein stets breiter werdender, kaum noch ganz übersehbarer Strom von Publikationen über Gaswechselversuche durch die klinische und experimentell pathologische Literatur sich ergießt, wobei die Qualität der Arbeiten leider vielfach nicht mit der Quantität Schritt gehalten hat. Es hängt das damit zusammen, daß auf kaum einem anderen Gebiete der praktischen und theoretischen Medizin so leicht, so unbemerkbar oft falsche Resultate sich einstellen, selbst bei anscheinend einfachster Versuchsanordnung und einfachster Apparatur. Da es sich auf diesem Gebiete meist um die Feststellung quantitativer Änderungen gegenüber der Norm handelt, so müssen systematisch und mit äußerster Gewissenhaftigkeit alle die Einflüsse ferngehalten werden, die schon normalerweise die Intensität der Verbrennungen beeinflussen, wie vor allem Nahrungszufuhr und Körperbewegungen. Vergleichbar ist, sofern nicht besondere Aufgaben gestellt sind, nur der sog. Grundumsatz (MAGNUS-LEWY) oder Basalstoffwechsel (LUSK, BENEDICT u. a.). Ist dessen Feststellung schon beim Gesunden nicht leicht, so können sich bei Kranken die Schwierigkeiten manchmal bis zur Unmöglichkeit der Gewinnung exakter Resultate steigern. Vor allem gilt das für die heute meist beliebten kurzfristigen Versuche, während sie bei längerer Dauer unter Verwendung größerer Apparate meist fortfallen. Daher sind die auf dem letzteren Wege gewonnenen Resultate stets die beweiskräftigeren, doch eignet sich diese Methode nicht für die Verfolgung des Stoffwechsels in kurzen Zeitintervallen.

Eine weitere große Schwierigkeit für die Beurteilung pathologischer Verhältnisse lag früher darin, daß eine exakte Vergleichsbasis der Norm nicht zur Verfügung stand. Dank der mühevollen Untersuchungen, vor allem amerikanischer Autoren, wie BENEDICT und DU BOIS, ist dieser Übelstand im allgemeinen beseitigt. Jedenfalls gilt das für eine weite Spanne von Gewichts-, Alter- und Körperlängenunterschiede (vgl. die Darstellung von RUBNER in diesem Bande), während für erhebliche Abweichungen von den Durchschnittsgrößen jede Vergleichsbasis fehlt und auch bei Kindern trotz den Bemühungen von BENEDICT und TALBOT das Normalmaterial noch nicht ausreichend ist.

Überblickt man die Fülle des bisher beigebrachten methodisch einwandfreien pathologischen Materials, so ergibt sich ein sehr buntes Bild. Die Registrierung könnte nach Krankheiten vorgenommen werden, so geschah es früher meist (vgl. z. B. v. Noordens und Oppenheimers Handbuch), aber durch diese Aneinanderreihung von Zahlenmaterial wird die Materie sehr spröde und fast zu einer Art Statistik herabgewürdigt. Ich habe daher in meiner Monographie zum ersten Male versucht, die Ergebnisse nach genetischen Gesichtspunkten zu ordnen, obwohl ich mir darüber klar war, daß dabei vielfach nur mit Hypothesen gearbeitet werden kann und daß je nach dem Stande der Wissenschaft eine solche Einteilung — wie überhaupt zumal auf dem Gebiete der lebendigen Natur — notwendig provisorischen Charakter tragen muß. In den Grundzügen lassen sich meines Erachtens die damaligen leitenden Gesichtspunkte auch heute noch beibehalten, in mancher Richtung haben die geäußerten Anschauungen Bestätigungen erhalten, in anderen Punkten sind Umgruppierungen nötig geworden.

Das lebendige Geschehen im Warmblüterorganismus ist überall — am klarsten vielleicht auf dem Gebiete des Stoffwechsels — von drei Hauptfaktoren abhängig, den Eigenvorgängen der einzelnen Organe oder Organsysteme auf der einen Seite sowie den tiefgreifenden Einwirkungen, welche die beiden großen Regulationssysteme, Zentralnervensystem und Inkretsystem ausüben, dazu kommen noch gewisse direkte Wechselbeziehungen der Organe untereinander, doch ist darüber noch so wenig bekannt, daß hier für die Beurteilung pathologischer Geschehens noch keine sicheren Handhaben geboten sind. Die Analyse solcher Fernwirkungen nichtinkretorischer Organe hat gezeigt, daß sie doch meist den Weg über das Nervensystem nehmen.

So streng wie früher lassen sich heute nervöse und hormonale Regulation nicht mehr voneinander trennen, und es wird mancherorts schon von einer nervös-hormonalen Regulation gesprochen. Vor allem hinsichtlich der Hypophyse ist das der Fall, da hier viel dafür spricht (vgl. vor allem BIEDL und seine Schule), daß das Inkret dieses Organs nur über das Zentralnervensystem physiologischerweise sich auswirkt. Meist dürfte allerdings vom Körper der umgekehrte Weg beschritten werden, indem die nervösen Zentralorgane den Impuls zur Inkretbildung liefern. Selbst für die Hypophyse ist das Gegenteil noch nicht erwiesen. Sicher ist jedenfalls, daß hormonale und zentralnervöse Steuerung manchmal so innig miteinander verflochten sind, daß eine Entwirrung der Faden oft nicht gelingt. Vollends würden sich die Grenzen dann verwischen, wenn den Befunden LOEWIS¹ von einer hormonalen Nervenwirkung am Herzen allgemeinere Bedeutung im Körper zukommen sollte. Trotz dieser theoretischen Bedenken, denen vielleicht im Laufe der Zeit eine steigende Bedeutung zukommen wird, ist auf dem Gebiete des pathologischen Geschehens, der dominierende Einfluß

¹ LOEWIS, O.: Pflügers Arch. **189**, 239 (1921); **193**, 261 (1921); **203**, 408 (1924) u. folg. Mitteil. ebenda.

eines der beiden Regulationssysteme so klar, wie z. B. beim Fieber und dem M. Basedow, daß wir vorläufig noch berechtigt sind, die Trennung beizubehalten.

Wir unterscheiden demgemäß pathologische Einwirkungen durch primäre Organalterationen, durch Störung der zentralnervösen Regulation und durch abnorme Vorgänge im Inkretsystem.

Nur die beiden ersten Gruppen von Anomalien kommen in diesem Kapitel zur Darstellung (bez. der inneren Sekretion sei auf Bd. 6 verwiesen), aber auch die nicht vollständig, da die Anomalien der Nahrungszufuhr, die primär an der Zelle angreifen, ebenso eine Sonderbesprechung (S. 212 dieses Bandes) gefunden haben wie der Einfluß psychischer Vorgänge (S. 199 dieses Bandes), welcher der zweiten Gruppe zuzurechnen wäre.

Außer dem respiratorischen Gaswechsel ist auch an dieser Stelle der Eiweißstoffwechsel insofern zu berücksichtigen, als er in den Dienst des Gesamtstoffwechsels eingespannt ist.

Die folgende Darstellung kann die Verhältnisse nur in großen Umrissen schildern. Die Literatur gerade über dies Gebiet ist zumal in den letzten Jahren, vor allem in Amerika, so groß geworden, daß sie überhaupt kaum noch zu überblicken ist.

I. Pathologische Veränderungen des Gesamtstoffwechsels, bedingt durch primäre Alterationen des Organstoffwechsels.

Man sollte glauben, daß die Zelle als kleinste Lebenseinheit und Quelle des Stoffwechsels in ganz besonders markanter Weise die Größe der Intensität der Verbrennungen des gesamten Organismus beeinflussen müßte, so daß durch Störungen ihrer Tätigkeit eine Fülle von Anomalien des Gesamtstoffwechsels ausgelöst würden. Merkwürdigerweise ist das aber nicht der Fall. Der Einfluß des Zentralnervensystems ist so entscheidend und dominierend, daß der Eigenstoffwechsel der Zelle demgegenüber nur selten sich durchsetzt. Man hatte früher immer geglaubt, daß die Oxydationsgröße der Tiere, die nach RUBNERS klassischen Untersuchungen in großen Zügen nach dem Oberflächen-gesetz orientiert ist, eine ererbte Elementareigenschaft der jeweiligen Tierspezies sei. Das ist aber, wie ich mit REINWEIN und SINGER¹ zeigte und unabhängig davon auch TERROINE² fand, nicht der Fall. Untersucht man überlebende tierische Organe in feinen, maximal mit Sauerstoff versorgten Schnitten nach WARBURGS Methode, so fallen nicht nur die Differenzen zwischen den einzelnen Organen, sondern auch zwischen den einzelnen Tierarten gering aus. Während am intakten lebenden Tiere studiert, die Intensität der Verbrennung von Maus und Ochs sich verhalten wie 33.3:1, differieren die Zahlen beim überlebenden, seiner normalen Regulation beraubten Gewebe nur wie 1.7:1. Tatsächlich atmet also überlebendes Ochsen-gewebe bei der verwandten Versuchsanordnung etwa 20mal stärker wie im Verbands des lebenden Organismus. Von den Regulationsorganen, hauptsächlich wohl dem Gefäßnervensystem, vielleicht auch der Gefäßanlage, wird hier also eine so gewaltige Dämpferwirkung auf die Erfolgsorgane des Stoffwechsels ausgeübt, daß nur etwa 5% des ursprünglichen Betrages übrigbleiben.

So erscheint es verständlich, daß relativ selten der Umsatz in der Zelle primär eine Änderung des Stoffwechsels hervorruft. Es scheint dies auf folgende Weisen möglich:

1. durch primäre Abartung des Protoplasmas,
2. durch Anomalien der Nahrungszufuhr,

¹ GRAFE, E., H. REINWEIN u. K. SINGER: Biochem. Z. **165**, H. 1/3 (1925).

² TERROINE, G. F.: Arch. internat. Physiol. 1925.

3. durch Leistungssteigerungen nicht stoffwechselregulatorischer Organsysteme,
4. durch die Wirkung abnormer, noch unbekannter Reizstoffe.

1. Die Frage einer primären Abartung des Protoplasmas.

Gibt es Fälle von Steigerungen oder Erniedrigungen des Stoffwechsels, die dadurch bedingt sind, daß das Protoplasma, ganz unabhängig vom Nervensystem oder innerer Sekretion, quasi als Konstitutionsanomalie eine abnorme hohe oder eine abnorm niedrige Zersetzungsenergie hat? BOUCHARD¹ dachte an dergleichen, wenn er von einem *Relentissement de la nutrition* sprach. Bewiesen wären solche Vorkommnisse nur dann, wenn zweifellose Anomalien des Gesamtstoffwechsels vorliegen und dafür nervöse oder hormonale Einflüsse als Ursache nicht in Betracht kommen oder selbst als konstitutionell abnorm gelten müssen.

Es ist klar, daß solche Dinge sich außerordentlich schwer erweisen lassen.

Tatsächlich ist mir auch keine Beobachtung bekannt, die zu einer derartigen Annahme zwänge (weitere Auseinandersetzung bei GRAFE²), trotzdem läßt sich nicht von der Hand weisen, daß dergleichen bei Tier oder Mensch vorkommen kann.

2. Änderungen des Gesamtstoffwechsels durch Anomalien der Nahrungszufuhr. (Vgl. S. 212 dieses Bandes.)

3. Anomalien des Gesamtstoffwechsels durch Leistungssteigerung nicht stoffwechselregulatorischer Organe.

Einwirkungen dieser Art sind nur dort zu erwarten, wo entweder schon normalerweise der Anteil eines Organs am Stoffwechsel des ganzen Organismus ein großer ist und wo die Steigerung des betreffenden Organs oder Organsystems besonders hohe Grade erreicht.

Hierher gehören die Beeinflussungen des Stoffwechsels durch Funktionsstörungen bei Blut-, Lungen-, Kreislaufferkrankungen.

a) Die Einwirkung afebriler Blutkrankheiten.

Es ist klar, daß für unsere Betrachtungen nur solche Krankheitsformen in Betracht kommen können, bei denen nicht solche Komplikationen vorliegen, die schon bei Fieber oder Infekt an und für sich den Stoffwechsel alterieren.

Das Blut selbst hat nur einen minimalen Stoffwechsel (MORAWITZ, WARBURG). Die O₂-Zehrung nach WARBURG³ beträgt in 15 Stunden ca. 5% des vorhandenen Sauerstoffgehaltes des Blutes. Als Träger kommen nur die weißen Blutkörperchen und die Blutplättchen in Betracht.

Nur unter besonderen Umständen, vor allem bei regenerativen Anämien (MORAWITZ⁴, DENECKE⁵) haben auch die Erythrocyten einen meßbaren Sauerstoffverbrauch.

Der Anteil der gesamten blutbildenden Organe am Stoffwechsel des gesamten Organismus ist völlig unbekannt.

¹ BOUCHARD: *Maladie par relentissement*. Paris: Lib. Savoy 1882.

² GRAFE, E.: *Monographie* S. 238.

³ WARBURG, O.: *Hoppe-Seylers Z.* **59**, 112 (1909).

⁴ MORAWITZ, P. u. PRATT: *Munch. med. Wschr.* **1908**, Nr 35 — *Arch. f. exper. Path.* **60**, 298 (1909).

⁵ DENECKE, G.: *Z. exper. Med.* **36**, 179 (1923).

Nur für das Knochenmark lassen sich nach neuesten Untersuchungen von Frl. v. BRÉZA¹ an meiner früheren Poliklinik gewisse Angaben machen. Sie ergaben für Meerschweinchen und Kaninchen eine Beteiligung von 1,5%, für Menschen von 9,3%. Diese Zahlen sind berechnet unter der Annahme, daß das Knochenmark nach LUDWIG und WETZELS² Untersuchungen ca. 2% des Gesamtgewichtes ausmacht und daß die Sauerstoffversorgung der Knochenmarkszellen im Körper ebenso wie im WARBURG'schen Rezipienten eine maximale ist. Beides ist nicht über jeden Zweifel erhaben.

α) Der Stoffwechsel bei der Chlorose.

Wiewohl die Chlorose heute kaum noch als eine Blutkrankheit im gewöhnlichen Sinne aufzufassen ist (neueste Darstellung bei NÄGELT³ und MORAWITZ⁴, so sei sie doch an dieser Stelle mit abgehandelt. In komplizierten Fällen dieser Krankheit, die jetzt auszusterben beginnt, haben in der Regel, wie schon ältere Autoren (KRAUS und CHVOSTECK⁵, BOHLAND und MEYER⁶, THIELE und NEHRING⁷, HENIUS⁸, MAGNUS-LEVY⁹, PLESCH¹⁰, ROLLY¹¹, KAKEHI¹² u. a.) feststellten, einen normalen Umsatz, nur in einzelnen älteren Beobachtungen, die meist klinisch oder methodisch anfechtbar sind, gehen die Schwankungen nach oben und unten etwas über die Grenzen der Norm hinaus.

β) Der Stoffwechsel bei Anämien.

Wie klinisch die einzelnen Formen der Anämie sich voneinander unterscheiden, so ist es auch hinsichtlich des Stoffwechsels möglich, sie zu trennen. Die zweckmäßige Dreiteilung in posthämorrhagische, hämolytische und hypoplastische Anämien läßt sich auch auf diesem Gebiete durchführen. Nur bei der mittleren dieser Form pflegt der Grundumsatz häufiger im Sinne einer Steigerung verändert zu sein, während bei der ersten Gruppe die Werte in der Regel normal, bei der letzteren unter Umständen erniedrigt sind.

Der Schulfall der posthämorrhagischen Anämie ist die Aderlaßanämie, die oft experimentell untersucht wurde (VOIT und RAUBER, J. BAUER, FINKLER, LUKJANOW, FRÉDÉRICQ, PEMBREY und GÜRBER, DELCHEFF, SPALLITA, HÁRI, Literatur bei STRAUSS¹³ und MOHR¹⁴, aus neuerer Zeit EBERSTADT¹⁵ und ROLLY¹¹). Der Umsatz ist hier nur in den ersten Stunden nach starken Blutentziehungen erniedrigt, später normal, nur selten bei besonders starker Regeneration erhöht.

¹ BRÉZA, J. v.: Arch. exper. Path. **117**, 240 (1926).

² WETZEL: Anat. Anz. **53** (1920).

³ NÄGELT, O.: Blutkrankheit und Blutdiagnose, 4. Aufl. Berlin 1923.

⁴ MORAWITZ, P.: Blut- und Blutkrankheit in Handb. d. inn. Med. von MOHR u. STÄHELIN **4** (1926).

⁵ KRAUS, F. u. CHVOSTECK: Wien. med. Wschr. **1891**, Nr 33 — Z. klin. Med. **22**, 449 (1891).

⁶ BOHLAND: Berl. klin. Wschr. **1893**, Nr 18. MEYER, R.: Über den O₂-Verbrauch und die CO₂-Ausscheidung bei verschiedenen Formen der Anämie. Diss. Bonn 1892.

⁷ THIELE u. NEHRING: Z. klin. Med. **30**, 41 (1896).

⁸ HENIUS: Beiträge zur Arsenbehandlung der Chlorose. Inaug.-Diss. (Gießen 1902).

⁹ MAGNUS-LEVY, A.: Z. klin. Med. **60**, 179 (1906).

¹⁰ PLESCH, J.: Z. f. exper. Path. **6**, 518 (1909).

¹¹ ROLLY, F.: Dtsch. Arch. klin. Med. **114**, 605 (1914).

¹² KAKEHI: Biochem. Z. **76**, 248 (1916).

¹³ STRAUSS, H.: Blutkrankheit in v. Noordens Handb. der Pathologie des Stoffwechsels, 2. Aufl., **1**, 881 (1906).

¹⁴ MOHR, L.: Gesamtstoffwechsel bei Anämien, Kachexien usw. in Oppenheimers Handb. d. Biochem. **4**, 2, 372 (1910).

¹⁵ EBERSTADT: Arch. f. exper. Path. **71**, 329 (1913).

Bei Menschen sind die Oxydationen bei starken Aderlässen, die, um stärkere Anschläge zu bekommen, schon ca. 1 l betragen müssen, meines Wissens bisher nicht untersucht. Dagegen liegt bei sekundären Anämien durch chronische Blutverluste ein größeres Beobachtungsmaterial vor. Für die vorliegenden Fragen sind diese Zahlen nur mit Vorsicht und Auswahl zu verwerten, da alle Fälle ausscheiden müssen, in denen das Grundleiden, auch wenn es afebril verläuft, schon Steigerungen verursacht, wie z. B. chronische Tuberkulose, Carcinome, infizierte Ulcera usw.

In der älteren Literatur (KRAUS und CHVOSTECK¹, BOHLAND und MEYER², THIELE und NEHRING³, MAGNUS-LEVY⁴ u. a.) läßt sich da oft nicht sicher eine Entscheidung treffen, manchmal auch nicht in der Abgrenzung gegenüber der essentiellen perniziösen hämolytischen Anämie. Neuere Untersucher (PLESCH⁵, ROLLY⁶, KAKEHI⁷, MEYER und DU BOIS⁸, GRAFE⁹, MURPHY, MEANS und AUB¹⁰, TOMPKINS, BRITTINGHAM und DRINKER¹¹, LIEBESNY und SCHWARZ¹²) haben diese Frage in jedem einzelnen Falle sorgfältig zu klären versucht.

Über ein besonders großes Material von 30 Fällen sicher sekundärer Anämie verfügen BOOTHBY und SANDIFORD¹³. 28 mal waren die Werte normal, nur einmal lag eine Erhöhung bzw. Erniedrigung (bis maximal $\pm 20\%$) vor. Aus diesen sehr sorgfältigen Untersuchungen muß man schließen, daß bei dieser Gruppe von Anämien die Oxydationen fast stets in normaler Breite sich bewegen, besonders starke Entkräftung in einzelnen Fällen mag geringe Herabsetzungen, besonders starke Blutneubildung noch seltener in anderen geringe Erhöhungen bedingen. Das gleiche Bild resultiert bei einer kritischen Sichtung der früheren Versuche.

Ein besonderes Interesse beansprucht wegen seiner unklaren Genese der Prototyp der hämolytischen Anämien, der A. perniciosa Addison-Biermer. Hier finden wir noch am häufigsten, wenn auch keineswegs als Regel, Steigerungen (vgl. zuletzt CURSCHMANN und BACHMANN)¹⁴, unter Umständen sogar recht erheblichen Grades (bis ca. 40%). Die Ausgaben von W. STEINER¹⁵ u. a., daß die pernitiöse Anämie immer Erhöhungen aufweist, ist sicher unrichtig und wohl auf Zufälligkeiten oder methodische Mängel zurückzuführen. Die meisten Erhöhungen finden sich dann, wenn das Hämoglobin unter 30% herabsinkt. Dabei besteht oft ein deutlicher Parallelismus zwischen Umsatzerhöhung und Regenerationsstärke (GRAFE⁹, MEYER und DU BOIS⁸). Besonders stark war das bei einem eigenen, über ein Jahr verfolgten Kranken der Fall. Auf der Höhe einer Blutkrise stiegen die Verbrennungen auf 1580—1639 Cal an (= +37%), um dann bei annähernd gleichem Körpergewicht mit zunehmender Erschöpfung des Knochenmarks einige Monate später auf 1385 Cal abzusinken; auch dieser letzte Wert ist noch etwas erhöht.

Bluttransfusionen setzen nach TOMPKINS, BRITTINGHAM und DRINKER¹¹ für einige Tage bei solchen Kranken den Grundumsatz herab. Ist die Vorstellung, daß der Zustand bzw. die Tätigkeit des Knochenmarks von maßgebender, wenn

¹ KRAUS u. CHVOSTECK: Zitiert auf S. 264.

² BOHLAND u. MEYER: Zitiert auf S. 264.

³ THIELE u. NEHRING: Zitiert auf S. 264.

⁴ MAGNUS-LEVY: Zitiert auf S. 264.

⁵ PLESCH: Zitiert auf S. 264.

⁶ ROLLY: Zitiert auf S. 264.

⁷ KAKEHI: Zitiert auf S. 264.

⁸ MEYER u. DU BOIS: Arch. int. Med. **17**, 905 (1916).

⁹ GRAFE, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **118**, 148 (1915).

¹⁰ MURPHY, MEANS u. AUB: Arch. int. Med. **19**, 890 (1917).

¹¹ TOMPKINS, BRITTINGHAM u. DRINKER: Arch. int. Med. **23**, 148 (1915).

¹² LIEBESNY u. SCHWARZ: Wien. klin. Wschr. **1922**, 882.

¹³ BOOTHBY u. SANDIFORD: Laboratory Manual. Philadelphia u. London: Saunders

1926 — J. of biol. Chem. **54**, 783 (1922).

¹⁴ CURSCHMANN u. BACHMANN: Dtsch. Arch. klin. Med. **152**, 280 (1926).

¹⁵ STEINER, W.: Schweiz. med. Wschr. **55**, 1902 (1925).

auch gewiß nicht ausschließlicher Bedeutung für die Intensität der Verbrennungen bei der Blutarmut ist, richtig, so müßten bei den Formen mit Knochenmarksererschöpfung Neigung zu abnorm niedrigen Zahlen bestehen.

In experimentellen Versuchen von EBERSTADT¹, der durch chronische Phenylhydracin- und Pyridininjektionen schließlich Knochenmarksererschöpfungen bekam, war das auch tatsächlich der Fall.

Bei den sehr seltenen, sicher aplastischen Anämien des Menschen liegen bisher meines Wissens noch keine Beobachtungen vor. Da in den meisten Fällen von Steigerungen Erhöhungen von Puls- und Atemfrequenz nicht zur Erklärung ausreichen, und andererseits der vermehrte Stoffwechsel junger Erythrocyten durch WARBURG² und MORAWITZ³, des Knochenmarks bei Anämien selbst durch J. v. BRÉZA⁴ sichergestellt ist, so dürfte angesichts auch der klinischen Verhältnisse die Annahme, daß die Oxydationsmehrungen in erster Linie auf die lebhaften Regenerationsprozesse zu beziehen sind, sehr viel für sich haben. Ob daneben noch andere, mit dem Verlegenheitswort toxisch zu bezeichnende unbekannte Faktoren einwirken, läßt sich vorläufig noch nicht entscheiden.

Die dynamische Wirkung der Nahrung scheint nach den spärlichen vorliegenden Beobachtungen (KRAUS⁵, ROLLY⁶, POLLITZER und STOLZ⁷, CURSCHMANN und BACHMANN⁸ usw.) nicht sicher verändert zu sein.

Muskulararbeit wird bei diesen Kranken mit einem unverhältnismäßig schlechten Nutzeffekt, der manchmal nur wenige Prozente beträgt, geleistet (vgl. vor allem KRAUS⁹ und KAKEHI¹⁰). Die Ermüdung als Maß der Konstitution im Sinne von KRAUS berühmter Arbeit ist hier besonders ausgeprägt.

Der Eiweißumsatz ist oft untersucht, besonders von älteren Autoren (Literatur bei STRAUSS¹¹ und MOHR¹², aus neuerer Zeit vgl. D. FUCHS¹³, MEYER und DU BOIS¹⁴, GRAFE¹⁵).

Abweichungen von der Norm sind in einwandfreien Untersuchungen nicht zu finden. Von NOORDEN¹⁶ hat dies von Anfang an behauptet. Eine Sonderstellung nimmt lediglich die Bothriocephalusanämie ein, die ROSENQVIST¹⁷ in 18 Fällen eingehend studierte. Für unsere Frage kommen nur 6 afebrile Fälle in Betracht, in denen zweifellos bei gleicher Calorienzufuhr nach Abtreibung des Wurms eine deutliche Besserung der N-Bilanz erfolgte. Das Verhalten des Grundumsatzes wurde nicht untersucht.

Der schädliche Einfluß des Bothriocephalus für den Eiweißumsatz scheint mir für die geschilderten Fälle erwiesen. Mit der schweren Anämie hat das aber, wie ROSENQVIST¹⁷ ausdrücklich betont, nichts zu tun. Das geht unseres Erachtens auch daraus hervor, daß die Besserung der N-Bilanz schon zu einer Zeit einsetzte, in der die Anämie noch nicht wesentlich gebessert war.

¹ EBERSTADT: Zitiert auf S. 264. ² WARBURG, O.: Zitiert auf S. 263.

³ MORAWITZ, P.: Zitiert auf S. 264. ⁴ BRÉZA, J. v.: Zitiert auf S. 264.

⁵ KRAUS: Zitiert auf S. 264. ⁶ ROLLY: Zitiert auf S. 264.

⁷ POLLITZER u. STOLZ: Wien. klin. Arch. **10**, 1.

⁸ CURSCHMANN u. BACHMANN: Zitiert auf S. 265.

⁹ KRAUS, F.: Die Ermüdung als Maß der Konstitution. Bibliogr. inn. Med., D. H. 3. Kassel 1897.

¹⁰ KAKEHI: Zitiert auf S. 264.

¹¹ STRAUSS: Zitiert auf S. 264.

¹² MOHR: Zitiert auf S. 264.

¹³ FUCHS, D.: Pflügers Arch. **130**, 156 (1909).

¹⁴ MEYER u. DU BOIS: Zitiert auf S. 264.

¹⁵ GRAFE: Zitiert auf S. 265.

¹⁶ NOORDEN, C. v.: Charité Ann. **16**, 225 (1891).

¹⁷ ROSENQVIST, E.: Z. klin. Med. **49**, 193 (1903).

γ) *Der Stoffwechsel bei der Polycythämie.*

Der Umsatz bei dieser Krankheit (eingehende neueste Darstellungen bei MOSSE¹ und GAISBÖCK²) hat wegen der starken Vermehrung der Knochenmarkstätigkeit, deren Genese noch völlig im Dunkel gehüllt ist, ein besonderes Interesse. Allerdings liegen gegenüber der Knochenmarkstätigkeit bei schweren Anämien insofern prinzipielle Unterschiede vor, als unreife Zellen nur vereinzelt in die Blutbahn kommen. Dem entspricht auch die Feststellung HÜRTERS³, daß die Sauerstoffzehrung des Blutes der Polyglobulien gegenüber der Norm unverändert ist.

Gaswechseluntersuchungen sind seit SENATOR⁴ häufig angestellt, so von LOMMEL⁵, TANGEL⁶, GORDON⁷, GRAFE⁸, v. BERGMANN und PLESCH⁹, RÖVER¹⁰, PLEHN¹¹, MOHR¹², SCHILL¹³, ABBOT¹⁴, MINOT und BUCHMANN¹⁵, ISAACS¹⁶, MOSSE¹ u. a.

In den bisher mitgeteilten ca. 30–40 Beobachtungen, denen sich 8 unveröffentlichte Fälle meiner Klinik (Dr. STRIECK) anreihen, fand sich in nicht ganz der Hälfte der Fälle eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs, die bis ca. 45% maximal betrug. Zusammenhänge mit dem klinischen Bilde waren nur insofern vorhanden, als Umsatzerhöhungen, vor allem, wenn auch keineswegs ausschließlich, bei besonders hohen Zahlen der Blutkörperchen, erhöhtem Blutdruck und Erscheinungen der Herzinsuffizienz vorlagen. Gerade die beiden letzteren Faktoren komplizieren die Beurteilung, da sie schon für sich allein Steigerungen hervorrufen können, wenn auch meist in verringertem Maße. Unter diesen Umständen und in Anbetracht der Tatsache, daß nur wenige Sektionsbefunde der untersuchten Kranken mitgeteilt sind, ist die Frage, wie weit die gesteigerte Knochenmarkstätigkeit zum vermehrten Stoffwechsel beiträgt, kaum zu entscheiden.

Der Einfluß von Nahrungsaufnahme und Muskulararbeit ist bisher noch nicht untersucht. Der Eiweißumsatz scheint sich normal zu verhalten (SENATOR⁴, GORDON⁷, ORLOWSKI¹⁷, GRAFE⁸).

ε) *Der Stoffwechsel bei der Leukämie.*

Von allen Blutkrankheiten weist die Leukämie am häufigsten und in stärkstem Grade Stoffwechselsteigerungen auf. Das Ausmaß kann selbst die Werte schwerster Fälle von Basedowscher Krankheit übertreffen. PETTENKOFER und VOIT¹⁸ sowie KRAUS und CHVOSTECK¹⁹ brachten die ersten Zahlen.

¹ MOSSE, M.: Die Polyglobulien in Kraus-Brugschs Spez. Pathol. u. Ther. inn. Erkr. 8, 821 (1920).

² GAISBÖCK, F.: Die Polycythämie. Erg. inn. Med. 21, 204 (1922).

³ HÜRTER: Arch. klin. Med. 108, 1 (1912).

⁴ SENATOR, H.: Z. klin. Med. 60, 357 (1906); 68, 349 (1908).

⁵ LOMMEL: Dtsch. Arch. klin. Med. 87, 315 (1906); 92, 83 (1907) — Münch. med. Wschr. 1908, Nr 6.

⁶ TANGEL, F.: Zitiert bei H. SENATOR. ⁷ GORDON: Z. klin. Med. 68, 1 (1909).

⁸ GRAFE: Zitiert bei MORAWITZ u. ROEHMER: Dtsch. Arch. klin. Med. 94 (1908).

⁹ BERGMANN, G. v. u. J. PLESCH: Münch. med. Wschr. 1911, Nr 35.

¹⁰ RÖVER: Münch. med. Wschr. Nr 52.

¹¹ PLEHN, A.: Dtsch. med. Wschr. 1913, 351.

¹² MOHR, L.: Münch. med. Wschr. 1913, Nr 31.

¹³ SCHILL, E.: Z. klin. Med. 92, 442 (1921).

¹⁴ ABBOT: Canad. med. Assoc. J. 8, 491 (1918) — Zitiert bei DU BOIS (Zus.).

¹⁵ MINOT u. BUCHMANN: Amer. J. med. Sci. 166, 469 (1923).

¹⁶ ISAACS: Arch. int. Med. 31, 289 (1923).

¹⁷ ORLOWSKI: Zitiert nach MOSSE.

¹⁸ PETTENKOFER u. VOIT: Z. Biol. 5, 319 (1869).

¹⁹ KRAUS, F. u. CHVOSTECK: Wien. med. Wschr. 1891, Nr 33 — Z. klin. Med. 22, 449 (1897).

die sicher erhöht waren, wenn sie auch irrtümlich von den Beobachtern selbst noch für normal gehalten wurden (vgl. MAGNUS-LEVY¹). Alle späteren Untersuchungen (BOHLAND², MAGNUS-LEVY³, GRAFE⁴, MURPHY, MEANS und AUB⁵, GUNDERSON⁶, BOOTHBY und SANDIFORD⁷, STEINER⁸, LIEBESNY⁹, POLLITZER und STOLZ¹⁰ u. a.) haben das immer wieder bestätigt, auch da, wo kein Fieber bestand. Die höchsten Werte +125% (pro Quadratmeter) in 10stündigen Versuchen sah GRAFE bei einem 50 Jahre alten Manne mit lymphoide Leukämie und 820000 weißen Blutkörperchen. In dem Maße, wie sich diese Zahl unter dem Einfluß der Röntgenbestrahlung änderte, sanken auch die Verbrennungen, so daß sie bei 200000 noch um ca. 50% erhöht waren. MURPHY, MEANS und AUB⁵ fanden bei myeloischer Leukämie das gleiche, während bei einem Falle von chronischer lymphatischer Leukämie das Absinken gering war. Der Parallelismus ist also kein absoluter, aber doch im Prinzip vorhanden.

Je jugendlicher und unreifer die Zellen sind, um so größer die Umsatzerhöhung (GUNDERSON⁶), je höher die Zahlen, um so größer auch die Menge der pathologischen Jugendformen.

Daß diese Zellen tatsächlich schon im strömenden Blute eine gewaltige Sauerstoffzehrung aufweisen, konnte GRAFE¹¹ direkt nachweisen, indem die Atmung des strömenden Blutes bei dem genannten Falle mit den besonders hohen Zahlen ca. 15% der gesamten Steigerung ausmachte, ein sehr hoher Betrag, wenn man bedenkt, daß die Hauptmenge der Zellen in den Bildungsstätten und in anderen Organen steckt. Daß dieser Faktor in hohem Grade an der Stoffwechselsteigerung beteiligt ist, kann also keinem Zweifel unterliegen. Ob noch andere Momente unbekannter Art hinzukommen, bleibt eine offene Frage.

Die Steigerung des Stoffwechsels wird aus dem gleichen Nährmaterial bestritten, wie in der Norm, direkte und indirekte Calorimetrie stimmen gut miteinander überein.

Von Interesse war auch gerade bei so hochgradigen Umsatzerhöhungen im Nüchternzustand die dynamische Wirkung der Nahrung. In der Norm tritt diese sonst nicht nutzbare Bildung sehr oft in den Dienst von Stoffwechselsteigerung. RUBNER¹¹ zeigte das zuerst für die chemische Wärmeregulation. So entsteht gerade auch bei der Leukämie die Frage, ob auch hier der dynamische Effekt relativ gering ausfällt. Nach eben erschienenen Untersuchungen von STRIECK¹² ist das tatsächlich der Fall. Untersuchungen bei Muskelarbeit liegen bisher noch nicht vor.

Der Eiweißumsatz ist auch bei dieser Bluterkrankung sehr oft untersucht (ältere Literatur bei STRAUSS¹³ und MOHR¹⁴, neuere Literatur bei MURPHY, MEANS und AUB⁵, sowie LAUTER und JENKE¹⁵). Im allgemeinen wurden durchaus normale Verhältnisse gefunden. Da, wo negative Bilanzen angegeben sind, war entweder in Unkenntnis der Stoffwechselsteigerung die Nahrungszufuhr kalorisch un-

¹ MAGNUS-LEVY, A.: Berl. klin. Wschr. **30**, 650 (1895) – Z. klin. Med. **60**, 182 (1907).

² BOHLAND, K.: Berl. klin. Wschr. **1893**, Nr 18. Vgl. auch R. MEYER: Über den O₂-Verbrauch und die CO₂-Ausscheidung bei den verschiedenen Formen der Anämie. Inaug.-Diss. Bonn 1892.

³ MAGNUS-LEVY, A.: Virchows Arch. **152**, 116 (1898).

⁴ GRAFE, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **102**, 406 (1911).

⁵ MURPHY, MEANS u. AUB: Arch. int. Med. **19**, 890 (1917).

⁶ GUNDERSON: Boston med. J. **185**, 785 (1921).

⁷ BOOTHBY u. SANDIFORD: Zitiert auf S. 265.

⁸ STEINER: Zitiert auf S. 265.

⁹ LIEBESNY: Zitiert auf S. 265.

¹⁰ POLLITZER u. STOLZ: Zitiert auf S. 266.

¹¹ RUBNER, M.: Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung **1902**, 152.

¹² STRIECK, F. und MULHOLLAND: Dtsch. Arch. klin. Med. **162** (1928).

¹³ STRAUSS: Zitiert auf S. 264.

¹⁴ MOHR: Zitiert auf S. 264.

¹⁵ LAUTER u. JENKE: Dtsch. Arch. klin. Med. **146**, 323 (1925).

zureichend, oder es bestanden Komplikationen mit Fieber, Ödem u. dgl. Endgültig wurde die Frage entschieden durch die Untersuchungen von LAUTER und JENKE¹ über das N-Minimum solcher Kranker. In den untersuchten 2 Fällen waren die Werte ganz normal, obwohl der Anteil des Purinstoffwechsels an der Gesamt-N-Ausscheidung ein gegenüber der Norm unverhältnismäßig hoher war; unter dem Einfluß der Bestrahlung war die Verschiebung nach der pathologischen Seite noch größer.

b) Die Einwirkung afebriler, nicht infektiöser Lungen- und Kreislaufkrankheiten mit und ohne Dyspnoe.

Da es sich in dieser Darstellung nicht um die Registrierung von Befunden, geordnet nach Krankheiten, sondern nach pathologisch-physiologischen Gesichtspunkten handelt, können in diesem Kapitel pathologische Befunde nur so weit berücksichtigt werden, als es sich um Kranke handelt, die keinerlei Komplikationen darbieten, die an und für sich wegen Fieber, schwerem Infekt, starker Anämie usw. schon den Stoffwechsel alterieren und daher an anderer Stelle abgehandelt werden.

So müssen bei den Lungenkrankheiten Tuberkulose, Pneumonien, Tumoren usw. ausscheiden, beim Herzen alle akuten infektiösen Prozesse. Zweckmäßigerweise werden hier die mit Hypertonie einhergehenden Gefäßerkrankungen, sofern sie nicht mit hochgradigen Nierenfunktionsstörungen verknüpft sind, mit einbezogen.

Die Frage lautet mithin: ob und unter welchen Umständen gibt es Stoffwechselanomalien bei Lungen- oder Zirkulationskranken ohne die aufgeführten Komplikationen.

Zuerst ist festzustellen, daß nach den relativ spärlichen Versuchen meist älteren Datums bei Asthma, Emphysem, Bronchitis und Lungeninfarkt usw. die Werte des respiratorischen Gaswechsels in der Regel normal sind (MÖLLER², GEPPERT³, SPECK⁴, KRAUS⁵, GRAFE⁶ u. a.). Das gleiche gilt für Herzkranke mit vollständiger Kompensation (SPECK⁴, KRAUS⁵, GRAFE⁶, PEABODY, MEYER und DU BOIS⁷, PEABODY, WENTWORTH und BARKER⁸, BOOTHBY und SANDIFORD⁹). Daß in dem gewaltigen Material von BOOTHBY und SANDIFORD⁹, die 130 Fälle von Herzkranke der verschiedensten Art im Spirometerapparat kurzfristig untersuchten, ganz vereinzelt auch kleine Abweichungen, die aber fast nie ($\pm 20\%$) überschritten, vorkamen, ist gerade bei dieser Methode nicht erstaunlich, zumal die einzelnen Fälle klinisch nicht näher charakterisiert waren. Sichere Abweichungen treten — darin stimmen alle Untersucher (SPECK⁴, KRAUS⁵, GRAFE⁶, PEABODY, MEYER und DU BOIS⁷, PEABODY, WENTWORTH und BARKER⁸, DU BOIS¹⁰ u. a.) überein — erst dann ein, wenn die Lungen- oder Kreislaufkrankheit zu einer ausgesprochenen Dyspnoe geführt hat, am regelmäßigsten und stärksten bei einer ausgesprochenen schweren Herzinsuffizienz. Hohe Zahlen werden dabei nur selten erreicht, maximal $\pm 50\%$ (GRAFE⁶, PEABODY, MEYER und DU BOIS⁷), meist liegen die Werte zwischen 20–30%. PEABODY, WENT-

¹ LAUTER u. JENKE: Zitiert auf S. 268. ² MÖLLER, K.: Z. Biol. **14**, 542 (1878).

³ GEPPERT, J.: Charité Ann. **9**, 283 (1884).

⁴ SPECK: Physiologie des menschlichen Atmens **224**. Leipzig: Vogel 1892.

⁵ KRAUS, F.: Die Ermüdung als ein Maß der Konstitution. Bibliothec med. De. H. 3. Kassel: Fisher 1897.

⁶ GRAFE, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **95**, 543 (1909); **101**, 209 (1910).

⁷ PEABODY, MEYER u. DU BOIS: Arch. int. Med. **17**, 980 (1916).

⁸ PEABODY, WENTWORTH u. BARKER: Arch. int. Med. **20**, 468 (1917).

⁹ BOOTHBY u. SANDIFORD: Zitiert auf S. 265.

¹⁰ DU BOIS: Zitiert auf S. 260 (Zus.).

WORTH und BARKER¹ fanden dabei gewisse Beziehungen zwischen Vitalkapazität und Stoffwechselsteigerung, wobei die Vitalkapazität der Lungen als Gradmesser der Dyspnoe benutzt wurde. Je stärker die Verschlechterung der Vitalkapazität, um so mehr die Erhöhung des Basalstoffwechsels.

In dem Maße, wie eine bestehende Herzinsuffizienz, gleichviel welcher Genese, sich bessert, gehen auch die Umsatzerhöhungen zurück. Diese klinischen Beobachtungen, die sich experimentell leicht ergänzen ließen, sprechen meines Erachtens klar dafür, daß die Dyspnoe die Ursache der Stoffwechselsteigerung ist. Da dieser Zustand regelmäßig mit verstärkter und chemisch veränderter Muskeltätigkeit einhergeht, so dürfte dieser Faktor wohl der ausschlaggebendste sein.

Welcher Anteil des Gesamtstoffwechsels auf Herz und Atemarbeit entfällt, läßt sich schwer feststellen. Nach ziemlich übereinstimmenden Untersuchungen, trotz verschiedener Methode, von ZUNTZ und HAGEMANN, BARCROFT und DIXON, ROHDE, LOEWY und v. SCHRÖTTER, PLESCH u. a. (Literatur bei A. LOEWY²) beträgt der Herzanteil ca. 4—5% bei normaler Schlagfolge, erhöht sich aber parallel mit der Frequenz. Für die Atmung gehen die Angaben außerordentlich auseinander. Während ZUNTZ und HAGEMANN³ beim Pferde hohe Werte finden, errechnet LILJESTRAND⁴ ganz niedrige Zahlen 1—3%. Die entscheidenden Versuche mit THUNBERGS Barospirator, in dem die Mechanik der Atmung nahezu völlig ausgeschaltet ist, liegen leider noch nicht vor. Sie würden auch beim Kranken eine klare Entscheidung über die Größe dieses Faktors herbeiführen, vorausgesetzt, daß auch bei Dyspnoischen die Apnoe zu erreichen ist, was mir nicht sicher scheint.

Einen neuen Weg der Erklärung für die Stoffwechselsteigerungen bei Herzinsuffizienzen mit Dyspnoe eröffnen die neuen wichtigen Untersuchungen von EPPINGER, KROCH und SCHWARZ⁵ über das Versagen des Kreislaufs. Sie machen es wahrscheinlich, daß für die Oxydationserhöhungen nicht so sehr die quantitativen wie die qualitativen Veränderungen im Muskelstoffwechsel entscheidend sind.

Der Muskel des herzinsuffizienten Organismus arbeitet extrem unökonomisch und hat daher bei verschlechterter O₂-Zufuhr einen außerordentlich gesteigerten Reparationssauerstoffbedarf, was unter anderem in der gesteigerten Milchsäurebildung zum Ausdruck kommt. Es würde demnach eine weitgehende Analogie zwischen Ruhedyspnoe bei Herzinsuffizienz und Dyspnoe des Gesunden nach schwerer erschöpfender Arbeit bestehen.

Im Zusammenhang mit den zu Dyspnoe führenden Herz- und Lungenkrankheiten seien an dieser Stelle auch Befunde bei Hypertonikern erwähnt, obwohl es fraglich ist, ob sie tatsächlich genetisch hierher gehören.

Es hat sich nämlich gezeigt, daß bei Kranken mit Blutdrucksteigerung sehr häufig Erhöhungen des Grundumsatzes gefunden werden. Meist bestand gleichzeitig eine Nierenerkrankung, die schon unabhängig von einem erhöhten Blutdruck Erhöhungen aufweisen kann (vgl. S. 273 ff). Unter diesen Umständen können hier nur solche Fälle in Betracht gezogen werden, in denen es sich um eine nicht nephrogene Hypertonie handelt, also Arteriosklerosen mit

¹ PEABODY, WENTHWORTH u. BARKER: Zitiert auf S. 269.

² LOEWY, A.: Stoffwechsel der Organe. Oppenheimers Handb. d. Biochem., 2. Aufl. (1924).

³ ZUNTZ, N. u. O. HAGEMANN: Landw. Jb. **27**, Suppl. III, 180 (1898).

⁴ LILJESTRAND: Skand. Arch. Physiol. **35**, 199 (1918).

⁵ EPPINGER, H., F. KISCH u. H. SCHWARZ: Das Versagen des Kreislaufes. Berlin: Springer 1927.

Druckerhöhung, sowie essentielle Hypertonien, soweit sie nicht mit einer allein schon umsatzsteigernden Dyspnoë verknüpft sind.

Aus den zahlreichen Arbeiten der letzten Jahre, die diesem Gebiete gelten (PEABODY, MEYER und DU BOIS¹, AUB und DU BOIS², BOOTHBY und SANDIFORD³, MANNABERG⁴, LIEBESNY⁵, HÄNDEL⁶, MAURER und SIEBERT⁷, NONNENBRUCH⁸, DÜRR⁹ u. a.), lassen sich genug Fälle reiner, unkomplizierter Hypertonie zusammenstellen, die diesen Faktor isoliert studieren lassen. Insbesondere verfügt BOOTHBY¹⁰ allein schon über ein Material von 170 Fällen von essentieller Hypertonie.

Überblickt man das ganze vorliegende Material zu dieser Frage, so kommt es in ca. 80–90% der geschilderten Fälle zu Stoffwechselsteigerungen über 15%, nur selten werden Werte über 20% erreicht. Zwischen arteriosklerotischem und essentiellern Hochdruck scheint dabei kein Unterschied zu bestehen, immerhin ist der erstere weit weniger studiert worden.

Im ganzen besteht ein gewisser Parallelismus zwischen Druck- und Umsatz-erhöhung, doch liegt anscheinend keine strenge Gesetzmäßigkeit vor, da einzelne Fälle herausfallen. Sicher ist das eine, daß bei höchsten Blutdruckwerten am häufigsten die Oxydationen gesteigert sind.

Es ist schwer, sich über die Genese dieser Stoffwechselanomalien bei Blutdrucksteigerungen zutreffende Vorstellungen zu machen. Unzweifelhaft besteht bei diesen Kranken eine außerordentlich vermehrte Herzarbeit, die ja in der ausnahmslos vorhandenen, oft gewaltigen Hypertrophie, besonders des linken Ventrikels, zu erkennen ist. Wieviel diese Mehrarbeit, gemessen am Sauerstoffverbrauch des hypertrophierten Herzens, den Normalwert übersteigt, darüber wissen wir noch nichts.

Am isolierten normalen Herzen fanden übereinstimmende Untersuchungen von ROHDE, WEIZSÄCKER, BODENHEIMER (Literatur bei v. WEIZSÄCKER¹¹) keine Abhängigkeit des O₂-Verbrauchs von der geleisteten Druckarbeit, in dem selbst bei mehrfach vermehrter Arbeit (zusammenfassende Tabelle bei BOHNENKAMP¹²) die Steigerung des O₂-Verbrauchs höchstens 48% betrug, bei geringerer Zunahme der Arbeit nur durchschnittlich 20%. Es fragt sich natürlich, ob diese Vorstellungen und Ergebnisse ohne weiteres auf das hypertrophierte, sicher leistungsstärkere Herz übertragen werden können. Es wäre sehr wohl möglich, daß in diesen Fällen größere Steigerungen auftreten. Durch die Annahme eines um das Doppelte vermehrten O₂-Verbrauchs beim Herzen ließe sich eine Steigerung des Grundumsatzes um 5–10% verständlich machen, und es wäre auch begreiflich, daß solche Ausschläge nur bei solchen Kranken faßbar werden, deren Normalwerte schon an der oberen Grenze der Norm liegen. Es wäre daher auch klar, daß nur ein kleiner Teil im Endeffekt Umsatzerhöhungen aufweist. Versagen würden diese Erklärungen gegenüber den sehr spärlichen (ca. 3% in BOOTHBYS Material) Fällen, in denen die Erhöhungen über 20% erheblich hinausgehen. Vielleicht sind hier andere Faktoren

¹ PEABODY, MEYER u. DU BOIS: Zitiert auf S. 269.

² AUB u. DU BOIS: Arch. int. Med. **19**, 865 (1917).

³ BOOTHBY u. SANDIFORD: Zitiert auf S. 265.

⁴ MANNABERG: Wien. klin. Wschr. **1924**, 84. ⁵ LIEBESNY: Zitiert auf S. 265.

⁶ HÄNDEL: Z. klin. Med. **100**, 725 (1924).

⁷ MAURER u. SIEBERT: Z. klin. Med. **101**, 47 (1924).

⁸ NONNENBRUCH: Münch. med. Wschr. **1925**, Nr 20.

⁹ DÜRR, R.: Z. exper. Med. **46**, 573 (1925). ¹⁰ BOOTHBY: Zitiert auf S. 265.

¹¹ v. WEIZSÄCKER: Stoffwechsel und Wärmebildung des Herzens, Vgl. ds. Handb. Abt. **1**, **2**, Nr 14 (1926).

¹² BOHNENKAMP, H.: Münch. med. Wschr. **1927**, S. 175.

mit im Spiele. Andererseits ist aber zu bedenken, daß gerade in diesen Fällen meist sichere Angaben darüber, ob wir Kranke der hier allein in Frage stehenden Art vor uns haben, fehlen. In Betracht kommt ferner, daß gerade bei solchen Kranken mit ihrer oft veränderten Erregbarkeit des Atemzentrums kurzfristige Versuche mit Mundstückatmung und Nasenklemmen schweren Bedenken begegnen. Wir haben an unserer Klinik mit dem Universalapparat, bei dem diese Bedenken ganz fortfallen, noch nie Worte über 20% bei solchen Kranken gefunden, so daß ich hohen Steigerungen bei reiner unkomplizierter Hypertonie vorläufig noch skeptisch gegenüberstehe. Weitere Untersuchungen sind auf jeden Fall dringend erwünscht, weil nur durch sie die Frage geklärt werden kann, ob wir außer dem genannten Faktor noch andere Ursachen der Umsatzsteigerung anzunehmen gezwungen sind.

Interessant ist, daß in diesen Tagen H. BAUR¹ aus der MÜLLERSchen Klinik über Stoffwechselsenkungen bei Fällen von unkomplizierter Hypotonie berichtet hat.

Der Eiweißumsatz interessiert nur bei dyspnoischen Zuständen. SENATOR² und FRAENKEL³ haben hier zuerst im Tierexperiment Steigerungen gesehen. Auch für einzelne unkomplizierte Fälle beim Menschen (Literatur bei MATTHES⁴, neuere Angaben bei PEABODY, MEYER und DU BOIS⁵) scheint das zu gelten.

Die Genese ist noch umstritten. FRAENKEL³ dachte an eine isolierte Wirkung des O₂-Mangels, unabhängig von Muskelleistung und Ernährung, KLEMPERER⁶ an eine Anhäufung toxischer Produkte. Nach VOIT⁷ ist es lediglich die vermehrte Muskeltätigkeit.

FRAENKEL³ Ansicht kann in ihrer ursprünglichen Form heute wohl als abgetan betrachtet werden, da die Beziehungen zwischen N-Verlust und Ernährung zu klar sind, insbesondere durch reichliche Nahrungszufuhr die vermehrte Eiweißschmelzung sich leicht wettmachen läßt.

Dieser Faktor spricht aber auch gegen KLEMPERERS⁶ Ansicht, da es unverständlich wird, warum bei reichlicher Ernährung die hypothetischen Substanzen auf einmal trotz gleicher oder womöglich noch stärkerer Dyspnoe doch oxydiert wurden.

So scheint VOITS Theorie⁷ in mancher Beziehung noch am besten gestützt trotz ihrer jetzt etwas altmodisch anmutenden Vorstellung, daß das Eiweiß bei der Muskelarbeit eine erhebliche Rolle spiele. Entgegen der damaligen Zeit, in der PFLÜGER seine bekannten Untersuchungen über das Eiweiß als Quelle der Muskelkraft macht, wissen wir heute mit voller Sicherheit, daß die Kohlehydrate hier in erster Linie stehen und daß im allgemeinen die Muskeltätigkeit die Eiweißverbrennungen nicht steigert (Literatur bei CASPARI⁸). Dies gilt aber nur für ausreichende Ernährung; schon bei einem Defizit von 10% kommt es zu N-Verlusten (vgl. z. B. ATWATER und SHERMAN⁹).

Die neuen Vorstellungen über die Ursachen der Kreislaufinsuffizienz von EPPINGER und seinen Mitarbeitern¹⁰ gestatten es, gewisse Gedanken aber 3 Theorien miteinander zu kombinieren. Im Muskel des herzensuffizienten Organismus besteht sowohl ein O₂-Mangel (im Sinne von FRÄNKEL) wie eine vermehrte

¹ BAUR, H.: Kongreß f. inn. Med. Wiesbaden 1927. Verh. S. 148.

² SENATOR, H.: Virchows Arch. **42**, 1 (1868).

³ FRAENKEL, A.: Virchows Arch. **67**, 273 (1876) — Z. Biol. **50**, 163 (1908).

⁴ MATTHES, M.: In v. Noordens Handb. d. Path. d. Stoffw., 2. Aufl., **1**, 828 (1906).

⁵ PEABODY, MEYER u. DU BOIS: Zitiert auf S. 269.

⁶ KLEMPERER, G.: Z. klin. Med. **16**, 550 (1889). ⁷ VOIT, C.: Z. Biol. **49**, 1 (1907).

⁸ CASPARI, W.: Oppenheimers Handb. d. Biochem., 2. Aufl. **8**, 636 (1925).

⁹ ATWATER, W. O. u. SHERMAN: U. S. Dep. of agric. Bull. **98**. Washington 1901.

¹⁰ EPPINGER, KISCH und SCHWARZ: Zitiert auf S. 270.

Milchsäureproduktion, die im Sinne KLEMPERERS toxisch auf das Eiweiß wirken kann. Nimmt man dazu die Steigerung der Muskeltätigkeit unter so ungünstigen Verhältnissen, so ist bei unzureichender Ernährung durch die Gesamtwirkung der genannten 3 Faktoren ein vermehrter Eiweißzerfall sehr wohl verständlich, während der einzelne für sich allein wohl kaum diesen Effekt auslösen kann.

c) Die Wirkung abnormer, bisher unbekannter Reizstoffe.

Diese Gruppe umfaßt Krankheiten der verschiedensten Art, die untereinander wenig miteinander gemeinsam haben, verknüpft lediglich durch das lockere Band unserer Unkenntnis über die tieferen Zusammenhänge und die Wahrscheinlichkeit, daß bei ihnen der Angriffspunkt der Stoffwechselanomalien ein primärer cellulärer ist. Auch das letztere ist vorläufig nur eine Hypothese.

In diese Gruppen seien vorläufig eingerechnet:

- | | | |
|----|---|---|
| 1. | die Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei | Nierenkranken, |
| 2. | „ „ „ „ | hepatolienalen Erkrankungen, |
| 3. | „ „ „ „ | malignen Tumoren und Lymphogranulomatose. |

λ) Die Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei Nierenerkrankungen.

Während früher, gestützt lediglich auf eine ältere Angabe von HANNOVER¹, ganz allgemein angenommen wurde, daß bei Nierenkranken keine Anomalien des Gesamtstoffwechsels vorkommen, kann nach neueren Untersuchungen von PEABODY, MEYER und DU BOIS², AUB und DU BOIS³, BOOTHBY und SANDIFORD⁴, MANNABERG⁵, MAURER und SIEBERT⁶, HÄNDEL⁷, NONNENBRUCH⁸, DÜRR⁹ u. a. kein Zweifel sein, daß doch Veränderungen vorkommen, vor allem im Sinne einer Erhöhung. Wenn wir hier die Nierenerkrankungen in einer Gruppe zusammenfassen, so geschieht es lediglich darum, weil diese Krankheiten klinisch zusammengehören, hauptsächlich wegen ihrer gemeinsamen Symptomatologie, nicht wegen ihrer gemeinsamen Genese, und weil im Hinblick auf ihr respiratorisches Verhalten eine Trennung nach genetischen Gesichtspunkten vorläufig noch nicht durchgeführt werden kann. Wir sind vorläufig hier über das statistische Material sammeln noch nicht erheblich hinausgekommen. Sicher ist nur das eine, daß den Stoffwechselanomalien bei gleichem Effekt ganz verschiedene Ursachen zugrunde liegen. Als solche kommen in Betracht afebrile Allgemeininfektion, vermehrte Nierenarbeit, Blutdrucksteigerung, Komplikationen mit Dyspnoe, Alkalose oder Acidose, Anhäufung toxischer Substanzen im Blut und noch unbekannte Momente. Wir wissen, daß jeder dieser Faktoren für sich den Gesamtstoffwechsel verändern kann, wenn auch immer nur um geringe Beträge, und daß bei Nierenkrankheiten diese Momente isoliert oder kombiniert vorkommen oder auch gänzlich fehlen können. So ist das bunte wechselnde Bild bei dieser Krankheit ebenso im ganzen verständlich wie im einzelnen schwer analysierbar. Selbst der gleiche Kranke kann in den verschiedenen Stadien seiner Krankheit sich sehr wechselnd verhalten. Besonders nach den sorgfältigen Untersuchungen

¹ HANNOVER: Z. Biol. 16, 542 (1870).

² PEARODY, MEYER u. DE BOIS: Zitiert auf S. 296. ³ ACHAU, DE BOIS: Zitiert auf S. 271.

* BOOTHBY u. SANDIFORD: Zitiert auf S. 265.

⁵ MANNABERG: Zitiert auf S. 271.

⁶ MAURER u. SIEBERT: Zitiert auf S. 271. ⁷ HÄNDEL: Zitiert auf S. 271.

⁸ NONNENBRUCH: Zitiert auf S. 271. ⁹ DÜRR: Zitiert auf S. 271.

von DÜRR¹ scheint es, daß akute Glomerulitiden noch am häufigsten, ja, mit einer gewissen Regelmäßigkeit Umsatzerhöhungen bis ca. 40% aufweisen. Da es sich hier doch meist um den renalen Effekt einer Allgemeininfektion handelt, auch ohne daß zur Zeit der Beobachtung noch Fieber da zu sein braucht, so hat hier die Annahme, daß in unkomplizierten Fällen nicht die Nierenaffektion, sondern die zugrunde liegende Bakterieninvasion Ursache der Umsatzerhöhungen ist, sehr viel für sich. Diese Fälle würden also richtiger an anderer Seite (S. 295) einzureihen sein.

Die Frage, ob vermehrte Nierenarbeit die Intensität der Verbrennungen beeinflussen kann, läßt sich experimentell entscheiden. An und für sich wäre das möglich, da die Niere nach ziemlich übereinstimmenden Angaben von BARCROFT-BRODIE² und TANGL³ sich etwa mit 7,1—8,2% am Gesamtstoffwechsel beteiligt. Am isolierten Organe treibt starke Sekretionsarbeit (nach Gaben von Harnstoff, Phlorrhizin und Natriumsulfat) die Nierenoxydationen gewaltig in die Höhe, so daß die Beteiligung der Nieren am Ruheumsatz des Gesamtorganismus bis auf 21% anwachsen kann. Nach Harnstoff und Kochsalz finden sich auch tatsächlich manchmal beim Gesamtorganismus Steigerungen, doch ist dafür, wie TANGL³ zeigte, nicht eine vermehrte Nierenarbeit verantwortlich zu machen, da der gleiche Effekt auch nach Herausnahme der Nieren eintritt. Tatsächlich läßt sich eine vermehrte Nierenarbeit im Gesamtstoffwechsel nicht sicher fassen. Dieser Widerspruch zu den Ergebnissen am isolierten Organe ist vorläufig noch nicht befriedigend aufzuklären.

Auch durch experimentelle Schädigungen der Niere (durch Schwermetalle, Kantharidin, Zirkulationsschädigungen) läßt sich der O₂-Verbrauch in die Höhe treiben; kommt es jedoch zur Anurie, so werden die Werte subnormal (CSERNA und KELEMEN⁴).

Bei vollkommenen Ligaturen der Nierengefäße resultieren so starke und andauernde Erhöhungen des Umsatzes am Gesamttier, daß hier auch sekundäre Wirkungen auf andere Organe angenommen werden müssen (CSERNA und KELEMEN⁴). Auch Urämie nach doppelseitiger Nephrektomie treibt nach LA FRANCA⁵ den Umsatz in die Höhe (bis maximal 30%), bis 1—2 Tage vor dem Tode die Verbrennungen wieder subnormal werden. STRIECK⁶ konnte an meiner Klinik diese Beobachtungen bestätigen.

Solche Experimente sind vor allem im Hinblick auf eine Niereninsuffizienz bzw. die Urämie beim Menschen von Interesse.

Tatsächlich sehen wir auch, worauf vor allem DÜRR¹ aufmerksam machte, im Endstadium sehr oft besonders hohe Steigerungen, doch können diese auch bei dem ausgebildeten Zustande der Urämie fehlen (GRAFE⁷), ein Parallelismus zwischen Oxydationsgröße und Niereninsuffizienz besteht sicher nicht, sonst wäre es unmöglich, daß in einer eigenen Beobachtung bei 788 mg Rest-N bei einer noch dazu schwer anämischen Patientin der Wert für den respiratorischen Gaswechsel nur um 10% die Normalzahl überschritt. Es läßt sich vorläufig nicht sagen, auf welche Substanzen die manchmal gefundene terminale Umsatzsteigerung zurückzuführen ist.

Daß hohe Blutdrucksteigerung schon ohne Nierenbeteiligung den Umsatz erhöhen kann, zeigten die Ausführungen des letzten Abschnittes. Daß extreme

¹ DÜRR: Zitiert auf S. 271.

² BARCROFT, J. u. F. G. BRODIE: J. of Physiol. **32**, 18 (1905); **33**, 52 (1905/06).

³ TANGL, F.: Biochem. Z. **34**, 1 (1911); **53**, 36 (1913).

⁴ CSERNA, ST. u. G. KELEMEN: Biochem. Z. **53**, 41 (1913).

⁵ LA FRANCA: Biochem. Z. **8**, 180 (1908).

⁶ STRIECK, F.: Arch. f. exper. Path. 1928, z. Zt. im Druck.

⁷ GRAFE, E.: Monographie S. 470.

Belastung des Organismus mit sauren oder basischen Valenzen den Gesamtumsatz erheblich beeinflussen kann, bei kleinen Dosen meist im Sinne der Steigerung, bei großen im Sinne der Senkung, ist durch zahlreiche Untersuchungen bei Tieren und Menschen sichergestellt (WARBURG, CHVOSTECK, LEIMDÖRFER, RAEDER, ATKINSON und LUSK, WALDBOTT, DÜRR, Literatur bei GRAFE¹). DÜRR² ist daher gerade diesem Faktor nachgegangen und konnte bei seinen Nierenkranken dort, wo eine ausgesprochene Acidose vorlag, meistens Umsatzsenkungen feststellen.

Zweifellos kommen auch abnorm niedrige Werte ohne Acidose vor (vgl. vor allem BOOTHBY und SANDIFORD³, AUB und DU BOIS⁴, sowie DÜRR²). DÜRR² fand sie vor allem hin und wieder beim Übergang akuter Nephritiden ins subakute bzw. chronische Stadium. Eine Erklärung dieser Tatsache ist vorläufig unmöglich. Es bestehen weder Beziehungen zum Kochsalzspiegel, dessen Erhöhung im Tierexperiment Abfall der Verbrennungen machen kann (RAEDER⁵), noch zur Gefrierpunktniedrigung (DÜRR²).

So sehen wir, daß die Grundumsatzveränderungen bei manchen Nierenkrankheiten uns noch manche Rätsel aufgeben, wenn auch für viele Fälle eine genetische Erklärung möglich ist.

Die dynamische Wirkung der Nahrung ist nur selten untersucht, bei nierenlosen Hunden von TANG⁶ und STRIECK⁷. Stets waren die Steigerungen abnorm groß und nahmen progressiv mit der Häufigkeit der Eiweißzufuhr zu, analog RUBNERS sekundär-dynamischer Wirkung. Eine Erklärung für dies eigentümliche Verhalten ist vorläufig noch nicht möglich. PEABODY, MEYER und DU BOIS⁸ fanden bei nierenkranken Menschen nach Hafermehl einen normalen Verlauf der Oxydationskurve. DÜRR² sah bei einer Nephrose eine verzögerte Kurve mit verspätetem Gipfel. Man könnte aus solchen Anomalien auf einen zeitlich veränderten Abbau der Eiweißkörper schließen, doch ist das nur da angängig, wo mit Sicherheit Anomalien der Resorption, die bei Niereninsuffizienzen, vor allem bei zur Urämie neigenden Patienten sehr häufig vorkommen, ausgeschlossen werden können.

β) Anomalien des Stoffwechsels bei hepatolienalen Krankheiten.

Nach den ersten Untersuchungen von BIERENS DE HAAN⁹ und sehr viel später von AUB und MEANS¹⁰ hatte es den Anschein, als ob bei dieser Gruppe von Krankheiten niemals Abweichungen im respiratorischen Gaswechsel vorkommen. Das ist aber nicht richtig. Zwar ist selbst im Zustande der Hepatargie einer gewöhnlichen Lebereirrhose der Umsatz normal, dagegen weisen schwere splenomegalische Lebereirrhosen, Morbus Banti, Typ Gaucher, aleukämische Myelosen mit Splenomegalie manchmal sehr erhebliche Steigerungen (bis zu 29,4%) auf (GRAFE¹¹, TOMKINS, BRITTINGHAM und DRINKER¹²); das gleiche fanden LIEBESNY und SCHWARZ¹³ u. a. beim hämolytischen Ikterus.

¹ GRAFE, E.: Monographie S. 221. ² DÜRR: Zitiert auf S. 271.

³ BOOTHBY u. SANDIFORD: Zitiert auf S. 265.

⁴ AUB u. DU BOIS: Zitiert auf S. 271. ⁵ RAEDER: Biochem. Z. **69**, 257 (1915).

⁶ TANG: Zitiert auf S. 274. ⁷ STRIECK: Zitiert auf S. 274.

⁸ PEABODY, MEYER u. DU BOIS: Zitiert auf S. 269.

⁹ BIERENS DE HAAN: Über den Stoffwechsel bei Lebereirrhose. Inaug.-Diss., Leyden (Holl.) ref. Malys Jahresber. **27**, 583 (1897).

¹⁰ AUB, I. C. u. J. H. MEANS: Arch. int. Med. **28**, 173 (1921).

¹¹ GRAFE, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **139**, 354 (1920).

¹² TOMKINS, E. H., H. H. BRITTINGHAM u. C. K. DRINKER: Arch. int. Med. **23**, 44 (1919).

¹³ LIEBESNY u. SCHWARZ: Wien. klin. Wschr. **1922**, 882.

Die Tatsache, daß in einem Falle von TOMKINS, BRITTINGHAM und DRINKER¹ die Exstirpation der Milz die erhöhten Werte wieder auf die Norm reduzierte, gibt im Verein mit dem Fehlen bei Lebererkrankungen allein einen Fingerzeig dafür, in welcher Richtung wohl die Ursache der Stoffwechselanomalie zu suchen ist.

Wenn auch die Leber im Wärmehaushalt eine sehr große Rolle spielt (Zusammenfassendes bei GRAFE² und FISCHLER³), so kommt man doch für die genannten Fälle nicht um die Annahme herum, daß hier die Milz die Ursache des Stoffwechselreizes ist. Es ist dies wohl kaum so zu deuten, daß dieses Organ als solches sich besonders stark am Stoffwechsel des gesamten Tieres beteiligt (VERZÁR⁴, CHU KODA⁵ und DOUBLER⁶), sondern man muß wohl annehmen, daß die erkrankte Milz toxische, stoffwechselsteigernde Stoffe produziert, deren Natur völlig unbekannt ist.

Die von AUB und MEANS⁷ untersuchte dynamische Wirkung der Nahrung bei Lebererkrankungen ließ im allgemeinen keine Anomalien erkennen, nur in 2 Fällen waren abnorm geringe Ausschläge da.

Obwohl gerade die Leber für den Eiweißumsatz von besonderer Bedeutung ist, zeigt der Gesamt-N-Umsatz bei Erkrankungen dieses Organs meist keine Veränderungen. Experimentell läßt sich durch Phosphorvergiftung eine schwere Hepatitis hervorrufen, für die eine erhebliche Steigerung der Eiweißeinschmelzung charakteristisch ist (Literatur bei HEFFTER in Heffters Handb. d. exper. Pharmacol.). Wie jedoch aus den Untersuchungen von RETTIG⁸ hervorgeht, ist diese Einwirkung eine indirekte, hervorgerufen durch die infolge der Phosphorvergiftung eintretende vermehrte Glykogenolyse und verminderte Glykogenbildung. Wird diesem Faktor durch reichliche Kohlehydratgaben Rechnung getragen, so läßt sich die pathologische Eiweißeinschmelzung ganz oder nahezu ganz unterdrücken. N-Minimumversuche, die diese Frage definitiv klären würden, stehen noch aus.

Beim Menschen sind vereinzelt bei akuter gelber Leberatrophie (von E. P. RICHTER⁹ und von NOORDEN¹⁰) abnorm hohe N-Verluste gefunden, ebenso auch bei Ikterus (R. SCHMIDT¹¹) und Choledochusverschluß (WILISCHANIN¹² und KRATKOW¹³), aber in allen Fällen war durch eine gleichzeitig bestehende hochgradige Unterernährung eine exakte Beurteilung unmöglich.

In neuerer Zeit sind vor allem gewisse Formen von Splenomegalie, die von den Autoren selbst meist als Morbus Banti angesprochen wurden, wahrscheinlich aber meist zur Gruppe des hämolytischen Ikterus gehörten (EPPINGER¹⁴) unter-

¹ TOMKINS, BRITTINGHAM u. DRINKER: Zitiert auf S. 275.

² GRAFE, E.: Monographie S. 472.

³ FISCHLER, F.: Die Physiologie und Pathologie der Leber, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1925.

⁴ VERZÁR, F.: Biochem. Z. **34**, 52 (1911); **53**, 69 (1913).

⁵ CHU KODA: Biochem. Z. **122**, 154 (1921).

⁶ DOUBLER, FR. H.: Ebenda S. 161.

⁷ AUB u. MEANS: Zitiert auf S. 271.

⁸ RETTIG, K.: Arch. f. exper. Path. **76**, 345 (1914).

⁹ RICHTER, E. P.: Berl. klin. Wschr. **1896**, 453.

¹⁰ V. NOORDEN: Lehrb. d. Pathol. d. Stoffwechsels, 1. Aufl., **291**. Berlin: August Hirschwald 1895.

¹¹ SCHMIDT, R.: Zbl. inn. Med. **1898**, 113.

¹² WILISCHANIN: Botkins Arch. **7**, 102 (1883) — Zitiert bei WEINTRAUD in v. Noordens Handb. der Pathol. d. Stoffw. 2. Aufl. I, 757. Berlin: Hirschwald 1906.

¹³ KRATKOW, N. P.: Wratsch **29** (1891) — Ref. MALY: **22**, 317 (1892).

¹⁴ EPPINGER, H. u. E. RANZI: Die hepatolienalen Erkrankungen. Enzykl. d. klin. Med. Berlin: Julius Springer 1920.

sucht wurden, nachdem UMBER¹ hier vereinzelt abnorm große N-Verluste feststellte, die durch Milzexstirpation beseitigt wurden.

Die meisten Nachuntersucher wie MÜLLER, LUCE, GROSSER und SCHLAUF, STEIGER, LOMMEL, LICHTWITZ und SCHWERINER² (dort auch die übrige Literatur) konnten UMBERS Angaben nicht bestätigen, dagegen erhob EPPINGER³ in sicheren Fällen von hämolytischem Ikterus ähnliche Befunde wie UMBER. Da in der Ernährung aber niemals dem damals noch unbekannten Faktor der Gesamtstoffwechselsteigerung bei diesen hepatolienalen Erkrankungen Rechnung getragen wurde, so scheint es sehr zweifelhaft, ob in den genannten Fällen wirklich elektive Störungen des Gesamt-N-Umsatzes vorgelegen haben.

γ) *Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei malignen Tumoren.*

KRAUS⁴ stellte zuerst bei Carcinomatösen Respirationsversuche an und fand dabei nach seiner Ansicht normale Werte. Tatsächlich waren seine bis 5.94 cem O₂ pro Kilogramm und 1 Minute ansteigenden Zahlen sicher erhöht. Eine zum Teil recht erhebliche Anämie komplizierte aber die Beurteilung. SVENSON⁵ fand bei einem Kardiocarcinom sehr stark wechselnde Zahlen, MAGNUS-LEVY⁶ nur einmal eine deutliche Erhöhung. Auf ein großes Material von 34 Fällen, die weder mit Fieber noch mit stärkerer Anämie einhergingen und in langfristigen Versuchen untersucht wurden, stützt sich WALLENSTEINER⁷. Erhebliche, bis ca. 50% betragende Steigerungen bestanden nur in 4 Fällen, wovon der höchste Wert ein Schilddrüsenkarzinom betraf, 15 Fälle zeigten Werte an der oberen Grenze der Norm oder vielleicht etwas darüber hinaus, allerdings waren die damals zugrunde gelegten Normalzahlen nach unseren heutigen Vorstellungen etwas zu hoch. In einem über ein Jahr verfolgten Falle sanken nach der Operation die Werte zunächst zur Norm ab, um beim Auftreten eines Rezidiv wieder von neuem anzusteigen. In dem großen Material von BOOTHBY und SANDIFORD⁸ war der Gesamtumsatz nur in 65% der Fälle normal, in 30% gingen die Zahlen über +16%, meist über +20% Steigerung hinaus, auch neueste Untersuchungen von HEINDL und TRÄNER⁹ sowie STRIECK und MULHOLLAND¹⁰ fanden in einem hohen Prozentsatz Steigerungen, die in einem gewissen Parallelismus zur Schwere des klinischen Bildes standen (vgl. auch GRAFE¹¹). Auch bei Lymphdrüsenarkom wie KUNDRATSEHEM Lymphosarkom sind die Zahlen erhöht (GRAFE¹²). Die afebrilen Lymphogranulome, die streng genommen nicht hierhergehören, aber trotz ihrer unbekannten Genese nicht getrennt aufgeführt werden sollen, verhalten sich nach den Untersuchungen von GRAFE¹², BOOTHBY und SANDIFORD⁸ u. a. ähnlich, und die auch hier manchmal recht beträchtlichen Steigerungen (bis max. 64%) können unter dem Einfluß einer erfolgreichen Bestrahlung wesentlich herabgedrückt werden.

Die Ursache der Stoffwechselsteigerung bei den malignen Tumoren ist vorläufig noch in tiefes Dunkel gehüllt, ebenso wie ja das Wesen dieser Krankheit. Vom Standpunkte der Infektionstheorie wäre die Deutung nicht schwer, die

¹ UMBER: Z. klin. Med. **55**, 289 (1904) — Münch. med. Wschr. **1912**, Nr 27.

² SCHWERINER: Berl. klin. Wschr. **1920**, 1199.

³ EPPINGER: Zitiert auf S. 276. ⁴ KRAUS: Z. klin. Med. **22**, 463 (1893).

⁵ SVENSON: Z. klin. Med. **43**, 86 (1901).

⁶ MAGNUS-LEVY, A.: Z. klin. Med. **60**, 213 (1906).

⁷ WALLENSTEINER, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **116**, 145 (1914).

⁸ BOOTHBY u. SANDIFORD: Zitiert auf S. 265.

⁹ HEINDL u. TRÄNER: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **40**, 416 (1927).

¹⁰ STRIECK, F. u. H. B. MULHOLLAND: Dtsch. Arch. klin. Med. **1928** im Druck.

¹¹ GRAFE, E.: Referat Kongr. f. inn. Med. **1928**. Verh. S. 18.

¹² GRAFE, E.: Klin. Wehr. **1**, Nr. 2, S. 62 (1922).

Verhältnisse lägen dann ganz analog wie bei den afebrilen Infektionen sonst. Aber vorläufig sind die Erreger der Krebskrankheit noch nicht gefunden, und die WARBURGSche Auffassung¹, daß das Carcinom ein stoffwechselpathologisches Problem sei, gewinnt immer mehr an Boden. Das Tumorgewebe als solches zeigte nach den Untersuchungen von WARBURG und seinen Mitarbeitern¹ keinen vermehrten O₂-Verbrauch, wenn auch mit anderen, weniger guten Methoden RUSSEL und GYE², RUSSEL und WOGLOM³, sowie WATERMANN und DIRKEN⁴, entgegengesetzte Angaben machen. Die Resultate bei Tumortieren fielen wechselnd aus (CHRISHOLM⁵, COHNHEIM und v. DUNGERN⁶).

So stehen wir hier vorläufig vor einem Rätsel, über die Annahme, daß das Tumorgewebe Stoffwechselprodukte, die Stoffwechsel steigernd wirken, abscheidet, kommen wir vorläufig nicht hinaus.

Die berühmten ersten systematischen Arbeiten über den Eiweißstoffwechsel Carcinomatöser von F. MÜLLER⁷ und G. KLEMPERER⁸ berichteten in einzelnen Fällen von Carcinom über so erhebliche Eiweißverluste, daß ein toxogener Eiweißzerfall analog wie im Fieber angenommen wurde.

Es entwickelte sich bald eine größere Literatur über diese Frage (vgl. A. SCHMIDT⁹ und E. WALLERSTEINER¹⁰), die zu dem Resultat kam, daß die Befunde von F. MÜLLER und G. KLEMPERER nur Ausnahmen bildeten. Mit der Feststellung der Erhöhung des Gesamtumsatzes bei dieser Krankheit verschob sich auch hier die ganze Basis der Beurteilung. Sobald Carcinomatöse ausreichend ernährt werden, verschwinden die vermehrten Eiweißeinschmelzungen selbst bei niedriger N-Zufuhr (WALLERSTEINER¹⁰).

Erhöhungen des N-Minimums finden sich bei unkomplizierten malignen Tumoren nur ganz selten (LAUTER und JENKE¹¹, PAASCH¹²), und anscheinend nur bei starkem Zerfall.

III. Veränderungen des Gesamtstoffwechsels durch Anomalien der nervösen Regulationsapparate.

Die Mehrzahl der pathologischen Veränderungen des Gesamtstoffwechsels wird zweifellos von den nervösen Zentralorganen vermittelt. Fieber jeglicher Genese nimmt hier seinen Ausgangspunkt, ebenso wie sein Gegenteil, der Temperaturkollaps. Darüber hinaus werden aber noch anscheinend andere Anomalien der Verbrennungen bei afebrilen Erkrankungen, vor allem infektiöser Art vom Zentralnervensystem aus hervorgerufen. Der Mechanismus ist hier noch hypothetischer Natur, aber doch, wie später noch gezeigt werden soll, durch eine Reihe verschiedenartigster Untersuchungen gut gestützt.

¹ WARBURG, O.: Referat Verh. d. 5. Kongr. f. Stoffw. u. Verdauungskrankh. 1926, S. 271.

² RUSSEL, B. R. G. u. W. E. GYE: Brit. J. exper. Path. 1, 175 (1920).

³ RUSSEL, B. R. G. u. W. H. WOGLOM: Brit. J. exper. Path. 244.

⁴ WATERMANN, N. u. M. DIRKEN: Arch. néerl. Physiol. 5, 328 (1921) — Ref. Kongr. Zentralbl. 18, 131 (1921).

⁵ CHISHOLM, R. A.: J. of Path. 15, 192 (1910).

⁶ COHNHEIM, O. u. E. v. DUNGERN: Festschr. d. Eppend. Krankenh. S. 33. Hamburg: Voss 1914.

⁷ MÜLLER, F.: Ges. d. Char.-Ärzte in Berlin v. 29. IV. 1886 — Ref. Berl. klin. Wschr. 1886, Nr 41, 702 — Z. klin. Med. 16, 496 (1889), dort auch die ältere Literatur.

⁸ KLEMPERER, G.: Z. klin. Med. 16, 550 (1889) — Char.-Ann. 16, 138 (1891).

⁹ SCHMIDT, A.: Krebskrankheiten in v. Noordens Handb. d. Path. d. Stoffw., 2. Aufl., 1, 355 (1907).

¹⁰ WALLERSTEINER, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. 116, 145 (1914).

¹¹ LAUTER u. JENKE: Dtsch. Arch. klin. Med. 146, 331 (1925).

¹² PAASCH: Unveröffentlichte Untersuchungen.

1. Der Gesamtstoffwechsel bei Schädigungen der Wärmeregulation.

Nach den klassischen Untersuchungen von RUBNER¹ gibt es 2 Formen der Wärmeregulation (Zusammenfassung bei ISENSCHMID² in diesem Handbuche), eine physikalische, die Wärmeabgabe betreffende Form, und die chemische Art, welche sich auf die Wärmebildung bezieht. Beide können elektiv oder gemeinsam gestört sein. Die Schädigung kann in einer völligen Aufhebung, in einer durch äußere Umweltfaktoren bedingten Insuffizienz oder in einer durch besondere, unabhängig vom äußeren Milieu einwirkende Faktoren Erregung oder Lähmung der wärmeregulierenden Apparate bestehen.

Da ISENSCHMID und FREUND diesen Fragen sowohl nach der physiologischen wie nach der pathologischen Seite besondere Kapitel dieses Handbuches gewidmet haben, soll an dieser Stelle nur das pathologische Verhalten des Gesamtstoffwechsels im engeren Sinne zur Darstellung kommen, im übrigen sei, abgesehen von den genannten Bearbeitungen von ISENSCHMID² und FREUND³ noch auf folgende neuere Darstellungen der ganzen einschlägigen Fragen verweisen:

FREUND, H.: *Erg. inn. Med.* **22** (1923). TOENISSEN, F.: *Ebenda* **23**, 141 (1923). GRAFE, E.: *Erg. Physiol.* **22**, Abt. 2 (1923). — KREHL, L.: *Krehl-Marchands Handb. d. allg. Path.* **4**, 1. Leipzig: Hirzel 1924. GRAFE, E.: *Oppenheimers Handb. d. Biochem.* **9**, 1 (1927). — RICHTER, F. P.: *Ebenda* **7**, 526 (1927).

a) Der Stoffwechsel bei Ausschaltung der physikalischen und chemischen Wärmeregulation.

Für die Ausschaltung der chemischen Wärmeregulation bestehen zwei Möglichkeiten, entweder die Abtragung des Gehirns bis auf das Tuber cinereum nach ISENSCHMID und KREHL⁴ oder die Halsmarkdurchschneidung nach FREUND und STRASSMANN⁵, sowie FREUND und GRAFE⁶. Ähnliche Effekte können auch Stichschädigungen des Tuber cinereum haben (LESCHCKE mit Mitarbeitern⁷, doch sind diese in ihrem Auftreten unsicher. Eine Trennung von physikalischer und chemischer Form ist im Gehirn vorläufig noch nicht möglich, wohl aber im spinalen Verlauf der efferenten Fasern zu den Erfolgsorganen. Wie FREUND und GRAFE⁶, sowie ihre Mitarbeiter zeigten, werden nach Durchschneidung des 5. Halsmarksegmentes beide Formen zerstört, während 1-2 Segmente tiefer nur die physikalische Form betroffen wird.

Gesamtstoffwechsel und Eiweißumsatz werden durch die Ausschaltung der physikalischen und chemischen Wärmeregulation in einer sehr charakteristischen, bei beiden Arten verschiedenen Weise beeinflusst (FREUND und GRAFE⁶, ISENSCHMID²). Die Ausschaltung der physikalischen Form führt zu einer deutlichen Steigerung der Verbrennungen als Folge einer vermehrten Anspannung der chemischen Form, welche die starken Wärmeverluste ausgleichen muß. Gleichzeitig ist auch der Eiweißumsatz erhöht, in annähernd gleichem Maße wie die Gesamtverbrennungen, um ca. 44%, so daß der Anteil am Gesamtumsatz mit 12,4% ziemlich unverändert bleibt.

Ganz anders das Verhalten nach Halsmarkdurchschneidung mit Verlust der chemischen Regulation. Der Einfluß auf den Sauerstoffverbrauch kann

¹ RUBNER: *Ges. d. Energieverbrauchs bei der Ernährung*. Wien: Deuticke 1904.

² ISENSCHMID, K.: *Dieses Handb.* **18**, T. 3, 1 (1926).

³ FREUND, H.: *Dieses Handb.* **18**, 86 (1926).

⁴ ISENSCHMID u. KREHL: *Arch. f. exper. Path.* **70**, 109 (1912).

⁵ FREUND u. STRASSMANN: *Arch. f. exper. Path.* **69**, 12 (1913).

⁶ FREUND u. GRAFE: *Arch. f. exper. Path.* **70**, 135 (1913). *Dtsch. Arch. klin. Med.*

121, 36 (1916). *Pflügers Arch.* **168**, 1 (1917). — *Arch. f. exper. Path.* **93**, 285 (1922).

⁷ LESCHCKE, E. u. E. SCHNEIDER: *Arch. f. exper. Path.* **19**, 58 (1917).

wechseln zwischen deutlichen Erhöhungen und mäßigen Erniedrigungen, im Durchschnitt resultiert eine geringe Erhöhung von 633 Cal auf 677 Cal, oder auf das Körpergewicht umgerechnet von 47 auf 59 Cal, wobei bemerkt worden war, daß bei einzelnen dieser Tiere die Regulation zwar hinsichtlich der Temperatur, nicht aber der Verbrennungen ganz aufgehoben war.

Der Eiweißumsatz wird demgegenüber stets in der gleichen Richtung abgeändert. Es tritt eine meist sehr erhebliche Steigerung ein, die bis zu 200% betragen kann.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über das Versuchsmaterial an ursprünglichen gleichartigen großen Hunden.

Tabelle 1. Übersicht über die Größe des Eiweißumsatzes und dessen Beteiligung am Gesamtstoffwechsel bei Ausschaltung der physik. und chem. Wärmeregulation.

Durchschnittswerte aus	Durchschnitt für N-Ausscheidung im Harne pro kg u. Tag g	Durchschnitt für Calorien aus Eiweiß in Prozent der Gesamt- kalorienproduktion
10 Normalversuche	0,27	13,7%
8 Brustmarkdurchschneidungsversuche	0,39	12,4%
10 Halsmarkdurchschneidungsversuche (12)	0,54 (0,50)	23% (21)%
7 Halsmarkdurchschneidungsversuchen in den ersten 10 Hungertagen	0,64	25%
5 Halsmarkdurchschneidungsversuche vom 10. bis 28. Hungertage.	0,44	19%

Die Zahlen zeigen deutlich an, daß die gewaltigen N-Umsätze (von 0,27 auf 0,64 g pro Kilogramm und Tag erhöht) gegen Ende der Hungerperiode absinken, eine Anpassungserscheinung an die erschöpften Eiweißreserven, wie sie S. 222 näher besprochen ist. Die Beteiligung des Eiweißes am Gesamtstoffwechsel erhöht sich dabei um zirka das Doppelte (13,7:25%), so daß bei Fortfall der chemischen Regulation der Eiweißumsatz weit stärker, oft sogar allein abgeändert ist, was FREUND und GRAFE¹ zu der Ansicht brachten, daß im unteren Halsmark die für die Höhe des Eiweißumsatzes maßgebenden Bahnen die Medulla spinalis verlassen und ihre Durchtrennung den Eiweißumsatz der zentralen Steuerung beraubt und damit in Bahnen lenkt, die an die allerdings weit größere Beteiligung des Eiweißes bei Poikilothermen erinnert (PÜTTER, BRUNOW, KNAUTHE, Literatur bei GRAFE²). Bei der zentralen Regulationsausschaltung nach ISENSCHMID und KREHL³ sind die analogen Fragen noch nicht genügend untersucht. GRAFE⁴ fand bei einem dieser Tiere keine Veränderung des Gesamtumsatzes, ebensowenig wie LESCHKE und SCHNEIDER⁵ nach Zwischenhirnstich.

Bei den Hypothalamustieren von ISENSCHMID-KREHL³ ist der Eiweißumsatz bisher nie untersucht, bei Stichverletzungen sahen LESCHKE und SCHNEIDER⁵ eher Herabsetzungen, doch gestatten diese Versuche aus mehrfachen Gründen (Ungleichheit der Nahrungsaufnahme, Unsicherheit der Stichführung) keine sicheren Schlüsse.

Alle stoffwechselsteigernden Einwirkungen, welche die peripheren Erfolgsorgane treffen, wie Nahrungsaufnahme, Zittern, Adrenalin- und Tetrahydro-

¹ FREUND u. GRAFE: Zitiert auf S. 279.

² GRAFE: E.: Oppenheimers Handb. 2. Aufl., 9, 10. Hauptt. (1925).

³ ISENSCHMID, R. u. L. KREHL: Arch. f. exper. Path. 70, 109 (1912).

⁴ GRAFE, E.: Zitiert bei ISENSCHMID u. KREHL.

⁵ LESCHKE, E. u. E. SCHNEIDER: Arch. f. exper. Path. 19, 58 (1917).

a-Naphthylamininjektion, bewirken beim poikilotherm gemachten Tiere infolge der Unmöglichkeit, die auftretenden Oxydationssteigerungen wegzuregulieren, eine Hyperthermie. Wir haben hier also die Möglichkeit, zu entscheiden, ob eine Stoffwechselbeeinflussung peripher oder zentral angreift. In der Richtung hat ISENSCHMID¹ verschiedene Temperatur beeinflussende Pharmaka untersucht.

b) Der Stoffwechsel bei Insuffizienz der Wärmeregulation.

Unter Insuffizienz sei hier eine Überbelastung des an sich intakten nervösen Regulationsmechanismus verstanden. Wie alle Einrichtungen des Körpers, so hat auch dieser feine Apparat physiologische Grenzen seiner Leistungsfähigkeit. Je kleiner der Warmblüterorganismus, um so geringer der Aktionsradius des thermischen Regulationsvermögens, es hängt das mit der Verschlechterung des Quotienten $\frac{\text{Oberfläche}}{\text{Inhalt}}$ oder $\frac{\text{Wärmeverlust}}{\text{Wärmebildung}}$ zusammen. Sobald bei Erniedrigung der Außentemperatur die maximal mögliche Einschränkung der Wärmeabgabe bei maximal möglicher Steigerung der Wärmebildung einen zu großen Wärmeverlust nicht verhindern kann, muß die Körpertemperatur fallen, es kommt zur Hypothermie aus äußeren Gründen, die nichts mit den nervösen Zentralapparaten, ja, nicht einmal mit den Erfolgorganen zu tun haben. Wie die klassischen Versuche von RUBNER² gezeigt haben, beginnt der auf der Höhe maximalster Anspannung der chemischen Wärmeregulation stark erhöhte Stoffwechsel sofort stark und annähernd parallel abzusinken, sobald die Temperatur nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Obwohl die Maximalanspannung der Verbrennungen vermutlich zum mindesten in der Nähe der Grenztemperaturen weiterbesteht, läßt sich ihr Einfluß nicht mehr sicher fassen. Bei stärkerem Absinken der Außentemperatur erlahmt aber wohl sicher der ganze Mechanismus, was wohl mit der dann eintretenden Abnahme der Reflexerregbarkeit des Rückenmarks (STORM VAN LEEUWEN³) zusammenhängt.

Prinzipiell gleich liegen, wenn auch mit umgekehrten Vorzeichen versehen, die Vorgänge bei der Überschreitung der oberen Grenze der Temperaturregulierungsfähigkeit.

Überschreitet die Außentemperatur nach oben den sog. kritischen Punkt (RUBNER²), der bei den meisten Säugern bei ca. 30° liegt, oder steigen die Oxydationen im Körper selbst, wie z. B. bei intensiver Muskelarbeit, so gewaltig an, daß selbst maximalste Anspannung der Wärmeabgabe keinen Ausgleich schaffen kann, so kommt es notwendig zu einer Wärmestauung im Organismus, zu einer Hyperthermie, die nichts mit Fieber zu tun hat. Dementsprechend ist dann auch der Stoffwechsel gesteigert, und zwar in etwa gleichem Maße wie im echten Fieber, so daß dem Stoffwechseleffekt nicht anzusehen ist, auf welche Weise er zustande kam.

Besonders leicht kommt es nach RIETSCHELS⁴ Untersuchungen zu solchen Temperaturerhöhungen bei Säuglingen und kleinen Kindern, besonders dann, wenn durch verminderte Wasser- oder vermehrte Salzzufuhr der Aktionsradius der physikalischen Wärmeregulation eingeengt ist, indem die zur Wärmeabgabe nötigen Wassermengen nicht disponibel sind. RIETSCHEL und STRIECK⁵

¹ ISENSCHMID, R.: Arch. f. exper. Path. 85, 271 (1920).

² RUBNER, M.: Zitiert auf S. 216.

³ STORM VAN LEEUWEN: Pflügers Arch. 165, 37 (1916).

⁴ RIETSCHEL, H.: Münch. med. Wschr. 1926, Nr 49. SCHMITT: Arch. f. exper. Path. 106 (1927).

⁵ RIETSCHEL, H. u. F. STRIECK: Z. Kinderheilk. 43, 106 (1927).

haben an der Hand von sorgfältigen Respirationsversuchen, die auch auf Erwachsene ausgedehnt wurden, meines Erachtens überzeugend dargetan, daß es ein Schrei-, Freß- und Salzfeber gibt, das nichts mit einem echten Fieber zu tun hat, wie die meisten früheren Autoren z. B. MORO, FINKELSTEIN u. a. (Literatur bei MORO¹), sondern als Hyperthermie aufgefaßt werden muß.

Der Gaswechsel bei der Hyperthermie ist häufig untersucht worden, wenn auch zum Teil mit ungeeigneter Methodik (vgl. Literatur z. B. SIMANOWSKI², WINTERNITZ³, dort auch die ältere Literatur). SIMANOWSKI sah bei einem Studenten im heißen Bad bei 38,4° Zunahmen von O₂ von 39—40%, für CO₂ um 40—110%, während die Zahlen von POSPISCHILL, SEIB, ZUNTZ, LOEWY und WECHSELMANN⁴ niedriger waren und 50% selten überschritten. Die Zahlen von LINSER und SCHMIDT⁵ sind für O₂ zum Teil sicher falsch, zum Teil sehr unwahrscheinlich hoch, während die Werte für CO₂ denen der vorher genannten Autoren entsprechen.

Die Beobachtungen von LINSER und SCHMIDT⁵ haben insofern ein besonderes Interesse, als hier die Überwärmung infolge der Erkrankung des Vollzugsorganes der physikalischen Wärmeregulation besonders leicht herbeizuführen war und besonders hohe Grade erreichte. Die Ausschläge waren dabei aber nicht anders wie bei gleichen Temperaturen des Körpers, erzielt durch viel stärkere Erhöhungen der Raumtemperatur. Man sollte denken, daß auch sonst bei Kranken die wärmeregulatorische Funktion der Haut häufig gestört sein kann. Tatsächlich sind das aber große Seltenheiten, wenn auch leider darüber noch zu wenig Untersuchungen vorliegen. Selbst schwerste generalisierte urtikarielle Erytheme und Hyperhidrosen lassen den Gesamtumsatz unbeeinflusst (TOMKINS, STURGIS und WEARN⁶), obwohl die vasomotorische Reaktion der Haut nach GESSLER⁷ mit Erhöhung des Stoffwechsels dieses Organs einhergeht.

Schwere entzündliche Veränderungen des Gesamtorgans eignen sich zur Beurteilung der vorliegenden Frage darum weniger, weil, wie z. B. beim Pemphigus Fieber und Resorption der Entzündungsprodukte komplizieren (Literatur bei v. NOORDEN und SALOMON⁸), sowie PULAY⁹. Sicher sind nach GANS¹⁰ Untersuchungen in solchen Fällen die Verbrennungen in der Haut selbst gesteigert. Daß es dazu vereinzelt auch mal beim Gesamtorganismus kommen kann, zeigt eine Beobachtung von GESSLER⁷ bei einer nichtfiebernden Kranken mit Pemphigus (5,44 cem CO₂ und 4,45 cem O₂).

Besonders häufig ist bei der Überhitzungshyperthermie der Eiweißumsatz untersucht, vor allem im Hinblick auf die Frage, ob und welchen Einfluß am febrilen Eiweißzerfall der hyperthermische Faktor hat.

Eine klare Antwort auf diese Frage läßt sich auch heute noch nicht geben, wenn es auch an Versuchen nicht gefehlt hat. Leider widersprechen sich die Ergebnisse sowohl bei Tieren, wie bei Menschen diametral (Literatur bei SIMA-

¹ MORO: Jb. Kinderheilk. **85**, 400.

² SIMANOWSKI: Z. Biol. **21**, 1 (1885).

³ WINTERNITZ: Über die Wirkung verschiedener Bäder, insbesondere auf den Gaswechsel. Klin. Jahrb. **7** (1900) — Habilit.-Schrift. Naumburg 1902.

⁴ LOEWY, A. u. WECHSELMANN: Virchows Arch. **206**, 79 (1911).

⁵ LINSER u. SCHMIDT: Dtsch. Arch. klin. Med. **19**, 514 (1904).

⁶ TOMKINS, STURGIS u. WEARN: Arch. int. Med. **24**, 269 (1919).

⁷ GESSLER, H.: Arch. f. exper. Path. **92**, 273 (1922).

⁸ SALOMON, H. u. C. v. NOORDEN: Die Erkrankungen der Haut in v. Noordens Handb. d. Path. d. Stoffw., 2. Aufl., **2**, 246 (1907).

⁹ PULAY: Der Stoffwechsel bei Hautkrankheiten.

¹⁰ GANS: Dtsch. med. Wschr. **49**, 16 (1923).

NOWSKI¹, LINSER und SCHMIDT², GRAHAM und POULTON³), ohne daß es vorläufig möglich ist, die Ursache dieser Divergenzen festzustellen. Sicherer Eiweißumsatzerhöhungen in den Versuchen von BARTELS, NAUNYN, SCHLEICH, FREY, HEILIGENTHAL, RICHTER, FORMANEK, VOIT u. a. (Literatur bei SIMANOWSKI¹) stehen unbeeinflusste Werte bei KAUPP, KOCH, SIMANOWSKI, BORNSTEIN, GRAHAM und POULTON³ gegenüber, wechselnde, von der Temperaturhöhe abhängige, bei LINSER und SCHMIDT².

Im allgemeinen sind die Tierversuche überzeugender als die Menschenversuche, da bei letzteren die Untersuchungen zeitlich meist nur kurz ausgedehnt werden können. Auf jeden Fall steht eine klare einwandfreie Entscheidung dieser wichtigen Frage noch aus.

e) Der Stoffwechsel bei den Störungen der Wärmeregulation im Fieber.

Der alte Streit über das Wesen des Fiebers ist seit dem letzten Jahrzehnt mindestens vorläufig, wenn nicht endgültig, verstummt. Alle bisher bekannten Tatsachen lassen sich zwanglos mit LIEBERMEISTERS⁴ Fiebertheorie in Einklang bringen. H. H. MEYER und KREHL⁵ haben ihr eine moderne, biologisch exaktere Formulierung gegeben, indem sie das Fieber als den Ausdruck einer gesteigerten Erregung bzw. Erregbarkeit und einer höheren Tonuslage der wärmeregulatorischen Zentralapparate definierten. Wenn FRÖHLICH⁶ von einer reizbaren Schwäche dieses Mechanismus und neuerdings FREUND⁷ geradezu von einer partiellen Lähmung dieser Apparate spricht, so ist auch in diesen Auffassungen die Grundidee LIEBERMEISTERS, die Annahme eines abnormen Funktionszustandes der Zentralapparate im Zwischenhirn mit dem Effekte der Temperatursteigerung bestehen geblieben.

In dieser etwas allgemeiner gehaltenen Form ist der Fieberbegriff nur dann toll aufrecht zu erhalten und meines Erachtens unanfechtbar, wenn er von allen gleichzeitig verlaufenden Reaktionen, die oft gerade bei den praktisch wichtigsten Formen von dem das Fieber machenden Agens außerdem noch an anderen Zentren im Gehirn ausgelöst werden, gereinigt bleibt.

Aus diesen Gründen müßte für die vorliegende Betrachtungsweise eigentlich die wichtigste und darum am meisten studierte Fiebermanifestation, nämlich das Infektionsfieber, ausscheiden. Das ist theoretisch auch richtig, da mit Summationseffekten von Infektion und Fieber um so mehr gerechnet werden muß, als, wie später noch gezeigt wird, auch die afebrile Infektion sehr erhebliche Stoffwechseleffekte hervorrufen kann.

Praktisch ist aber dieses Bedenken dadurch glücklicherweise gegenstandslos geworden, daß anscheinend im febrilen Infekt beim Gesamtstoffwechsel im allgemeinen keine Summationen von Fiebereffekt und Infektionseffekt sich einstellen. Nur bei ganz schweren, ganz akuten Infektionskrankheiten mit ganz hohen Temperaturen kann das der Fall sein. Im übrigen siegt die Ökonomie des Kraftaushaltes, indem ähnlich wie auch sonst bei der chemischen Wärmeregulation, z. B. nach Nahrungsaufnahme (RUBNER⁸) der dynamische Effekt anderer Vorgänge, in diesem Falle also der stoffwechselsteigernder Infektionen, in den Dienst der febrilen Stoffwechselerhöhung tritt.

¹ SIMANOWSKI: Zitiert auf S. 282. ² LINSER u. SCHMIDT: Zitiert auf S. 282.

³ GRAHAM u. POULTON: Quart. J. Med. **6**, 82 (1912).

⁴ LIEBERMEISTER, C.: Handb. d. Pathol. u. Ther. d. Fiebers 1875.

⁵ MEYER, H. H. u. L. KREHL: Fieberref. Verh. d. 30. Kongr. f. inn. Med. 1913.

⁶ FRÖHLICH, F. W.: Erg. Physiol. **16**, 83 (1918).

⁷ FREUND, H.: Dieses Handb. Zitiert auf S. 279.

⁸ RUBNER, M.: Zitiert auf S. 216.

α) *Das Verhalten der Wärmeproduktion im Fieber.*

Temperaturerhöhung kann bei normalem Außenmilieu und ruhigem motorischen Verhalten auf zwei Weisen zustande kommen, entweder durch Schädigung der physikalischen Wärmeregulation im Sinne verminderter Abgabe bei gleichbleibender Oxydationsgröße oder durch Zunahme der Verbrennungen bei relativer Insuffizienz der Wärmeabgabe. Im ersten Falle wäre also nur die physikalische Form gestört, im letzteren beide Arten, wenn auch in erster Linie die chemische. Für die physikalische Form müßten wir aber auch in diesem Falle eine relative Insuffizienz annehmen, weil normalerweise dieser Apparat befähigt ist, noch ganz andere Oxydationssteigerungen wie im Fieber, nämlich solche bei intensiver Muskelarbeit und nach sehr reichlicher Eiweißaufnahme durch gewaltige Wärmeabgabe in ihrem Effekt auf die Körpertemperatur zu annullieren. Nur der exakte Stoffwechselversuch konnte hier die Entscheidung bringen. Seit der ersten Ausbildung der Respirationsversuchstechnik liegt ein großes Material von Beobachtungen beim tierischen und menschlichen Fieber vor. Nur die wichtigsten Arbeiten seien hier erwähnt. Bezüglich der älteren Literatur sei auf die Darstellungen von LIEBERMEISTER¹ und KRAUS², hinsichtlich der neueren auf die S. 279 genannten Bearbeitungen sowie vor allem die eben erschienene Darstellung von J. P. RICHTER³ verwiesen. Die ersten Untersucher schon, wie LIEBERMEISTER¹, v. LEYDEN⁴ u. a., fanden stets Steigerungen, verfielen dabei aber in den Fehler, das Fieber als die Folge dieser Umsatz-erhöhungen anzusehen. Dann kam die Gegenreaktion durch SENATOR⁵, der sich für die erste der beiden oben skizzierten Möglichkeiten entschied, da er in seinen, technisch allerdings nicht ausreichenden respirationscalorimetrischen Versuchen bei Tieren keine sicheren Steigerungen fand. Recht behielt er nur in der Behauptung, daß sicher das Fieber keine Folge eines vermehrten Stoffumsatzes ist.

Im übrigen brachten die Untersuchungen von MAY⁶, NEBELTHAU⁷, KREHL und MATTHES⁸, STÄHELIN⁹ u. a. die ältere Auffassung wieder zu Ehren und bilden mit vielen anderen gleichsinnig verlaufenden das Fundament unserer gegenwärtigen Auffassung, daß im Tierexperiment das Fieber mit einer Stoffwechselsteigerung einhergeht, also in erster Linie durch eine Schädigung der chemischen Wärmeregulation, die krankhafterweise auf ein übernormales Niveau eingestellt ist, bedingt ist.

Auch die neueren Untersucher (FREUND und GRAFE¹⁰, GRAFE und von REDWITZ¹¹, ASZÓDI¹² u. a.) fanden immer dasselbe. Dabei scheint es ganz gleichgültig zu sein, auf welche Weise das Fieber zustande kommt. Selbst das Wärmestichfieber (ARONSON und SACHS, RICHET, RICHTER, GOTTLIEB, SCHULTZE und R. HIRSCH¹³, dort Literatur) und das Fieber nach Injektion von physiologischer

¹ LIEBERMEISTER: Zitiert auf S. 283.

² KRAUS: Z. Klin. Med. **18**, 160 (1891).

³ RICHTER, J. P.: Zitiert auf S. 279.

⁴ v. LEYDEN: Dtsch. Arch. klin. Med. **7**, 536 (1870).

⁵ SENATOR: Untersuchungen über den fieberhaften Prozeß. Berlin 1873.

⁶ MAY, R.: Z. Biol. **30**, 1 (1894).

⁷ NEBELTHAU: Z. Biol. **31** (N. F. **13**), 293 (1894).

⁸ KREHL u. MATTHES: Arch. f. exper. Path. **38**, 284 (1897).

⁹ STÄHELIN, R.: Arch. f. Hyg. **50**, 77 (1907).

¹⁰ FREUND u. GRAFE: Dtsch. Arch. klin. Med. **121**, 36 (1916) — Arch. f. exper. Path. **67**, 55 (1911).

¹¹ GRAFE u. von REDWITZ: Hoppe-Seylers Z. **119**, 125 (1922).

¹² ASZÓDI: Biochem. Z. **152**, 456 (1926).

¹³ HIRSCH, R.: Z. exper. Path. u. Ther. **13**, 84 (1913); **13**, 132 (1913).

Kochsalz-Ringer- und Zuckerlösung (VERZAR¹, GRAFE und FREUND²) machen hier keine Ausnahme. Nur das anaphylaktische Fieber kann hier vielleicht eine Sonderstellung einnehmen (R. HIRSCH und LESCHKE³, LESCHKE⁴), doch ist das dafür vorgelegte Material noch nicht beweisend. F. KRAUS⁵ hat, gestützt auf diese Untersuchungen, einer dualistischen Auffassung des Fiebers das Wort geredet, in dem Sinne, daß Temperatur- und Stoffwechselsteigerung zwar meist, aber nicht zwangsweise miteinander verknüpft sind. Selbstverständlich läßt die moderne Auffassung vom Wesen des Fiebers auch für eine solche Auffassung Raum, nur fehlen ihr noch meines Erachtens hinsichtlich des Gesamtumsatzes die genügenden experimentellen Grundlagen. Wenn wir von dieser besonderen Art des Fiebers absehen, so stehen wir hier nicht mehr vor Problemen, sondern vor gesicherten Tatsachen der Wissenschaft. Dagegen spricht auch nicht, daß die Arbeiten einer einzigen Forscherin, nämlich diejenigen von R. HIRSCH, ganz aus dem Rahmen der unzähligen anderen herausfallen, zumal sie in mehrfacher Beziehung die Kritik herausfordern (vgl. die Auseinandersetzungen bei FREUND⁶, GRAFE⁷ und KREHL⁸).

Beim fiebernden Menschen, der noch weit häufiger Gegenstand von Untersuchungen gewesen ist, liegen die Dinge im Prinzip genau so, sofern technisch einwandfreie Untersuchungen darüber angestellt wurden.

Die drei grundlegenden Arbeiten von E. v. LEYDEN⁹, LIEBERMEISTER¹⁰ und KRAUS¹¹, welche zuerst die Stoffwechselerhöhung auch für das menschliche Fieber dartaten, sind immer wieder bestätigt worden (KRAUS und CHVOSTECK¹¹, LOEWY¹², SVENSON¹³, ROBIN und BINET¹⁴, RIETHUS¹⁵, LIKHATSCHEFF und AVROROW¹⁶, STEYER¹⁷, LOENNING¹⁸, ROLLY und HÖRNIG¹⁹, ROLLY und MELTZER²⁰, BENEDICT und CARPENTER²¹, GRAFE²², ROLLY²³, COLEMAN und DU BOIS²⁴, McCANN und BARR²⁵, McCANN²⁶, COLEMAN, BARR und DU BOIS²⁷, CECIL, BARR und DU BOIS²⁸,

¹ VERZAR: Biochem. Z. **34**, 41 (1911).

² GRAFE u. FREUND: Zitiert auf S. 284.

³ HIRSCH, R. u. LESCHKE: Z. exper. Path. u. Ther. **15**, 335 (1914).

⁴ LESCHKE, E.: Z. klin. Med. **105**, 123 (1927).

⁵ KRAUS: Diskussion zu den Fieberref. a. 30. Kongr. f. inn. Med. 1913.

⁶ FREUND, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **105**, 44 (1911); **106**, 556 (1912) — Arch. f. exper. Path. **72**, 304 (1913).

⁷ GRAFE, E.: Monogr. Zitiert auf S. 279.

⁸ KREHL, L.: Zusammenf. Zitiert auf S. 279.

⁹ LEYDEN, E. v.: Dtsch. Arch. klin. Med. **7**, 536 (1870).

¹⁰ LIEBERMEISTER, C.: Handb. d. Path. u. Ther. des Fiebers 1875 — Dtsch. Arch. klin. Med. **8**, 153 (1871).

¹¹ KRAUS, F. u. CHVOSTECK: Wien. klin. Wschr. **1891**, 104 u. zit. auf S. 284.

¹² LOEWY, A.: Virchows Arch. **126**, 218 (1891).

¹³ SVENSON: Z. klin. Med. **43**, 86 (1901).

¹⁴ ROBIN u. BINET: Arch. gén. demed. int., Juni u. Okt. 1896.

¹⁵ RIETHUS: Arch. f. exper. Path. **44**, 239 (1900).

¹⁶ LIKHATSCHEFF u. AVROROW: Ber. d. kais. Militäarakad. St. Petersburg. **5**, 3. u. 4. Tl. (1920).

¹⁷ STEYER, A.: Z. f. exper. Path. **4**, 729 (1907).

¹⁸ LOENNING: Klin. Jb. **19**, 87 (1908); **18**, 1 (1907).

¹⁹ ROLLY u. HÖRNIG: Dtsch. Arch. klin. Med. **95**, 74 (1908).

²⁰ ROLLY u. MELTZER: Dtsch. Arch. klin. Med. **97**, 274 (1909).

²¹ BENEDICT u. CARPENTER: Amer. J. Physiol. **24**, 203 (1909).

²² GRAFE: Dtsch. Arch. klin. Med. **101**, 209 (1910).

²³ ROLLY, F.: Dtsch. Arch. klin. Med. **105**, 93 (1911).

²⁴ COLEMAN, W. u. E. F. DU BOIS: Arch. int. Med. **14**, 168 (1914); **15**, 887 (1915).

²⁵ McCANN, W. S. u. D. P. BARR: Arch. int. Med. **26**, 663 (1920).

²⁶ McCANN, W. S.: Arch. int. Med. **28**, 847 (1921); **29**, 33 (1922).

²⁷ COLEMAN, BARR u. DU BOIS: Arch. int. Med. **29**, 567 (1922).

²⁸ CECIL, BARR u. DU BOIS: Arch. int. Med. **1922**, 583, 608.

STRIECK und WILSON¹ u. a. sowie Hunderte von kurzfristigen Versuchen zahlreicher Autoren). Die Umsatzerhöhungen betragen im Durchschnitt 20–30%, können aber bei sehr hohen Temperaturen 50–80% betragen. Dabei besteht zweifellos, wenn man ein großes, gleichmäßig untersuchtes homogenes Material

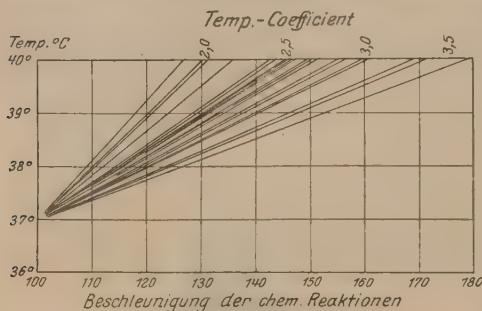


Abb. 22.

schwerer akuter frischer Infektionen untersucht, eine gewisse Beziehung zwischen Temperaturerhöhung und Oxydationsgröße, und zwar, wie Du Bois² es, gestützt auf die beiden untenstehenden Diagramme, dargestellt hat, gemäß der R.-G.-T. von VAN 'T HOFF³ und KANITZ⁴.

Abb. 22 zeigt den Temperaturkoeffizienten einer großen Reihe typischer, chemischer Reaktionen innerhalb des für den Menschen in Betracht kommen-

den Temperaturintervalls, wobei die Ordinate die Temperatur, die Abszisse den prozentualen Grad der Beschleunigung der Reaktionen, der Temperaturkoeffizient die Beschleunigung pro 10° Temperaturintervall angibt.

Die analogen Eintragungen für 137 Fiebernde zeigen (vgl. Abb. 23) im allgemeinen Zahlen, die nur um $\pm 10\%$ um den nach dem VAN 'T HOFFschen

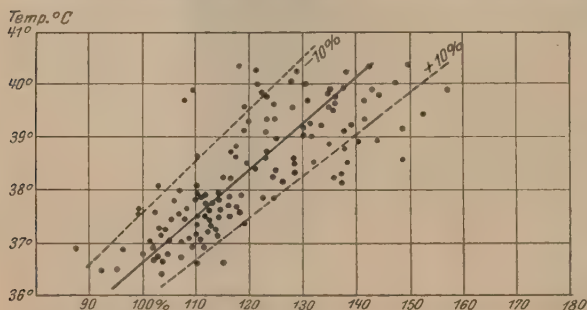


Abb. 23. Stoffwechselsteigerungen in %, über die Norm 100.

Gesetze gefundenen Mittelwert schwanken. Daß ca. 15% der Fälle aus diesem Rahmen hinausfallen, kann nicht wundernehmen, denn eine strenge Gesetzmäßigkeit kann, selbst ideale Versuchsbedingungen und Durchführung vorausgesetzt, nicht erwartet werden. Dafür ist der Ablauf der chemischen Reaktionen im Organismus

zu unübersehbar groß, endo- und exotherme laufen nebeneinander her und komplizieren erst recht das Bild.

Im ganzen überwiegen gerade beim Warmblüter die exothermen Vorgänge die endothermen so sehr, daß der Gesamteffekt nicht so stark beeinflußt wird, wie man es theoretisch erwarten sollte. Abweichungen von dem VAN 'T HOFFschen Gesetz sind daher hauptsächlich durch Einflüsse anderer Art bedingt, und zwar vor allen Dingen die Länge und Stärke der Infektion sowie die Art des Ernährungszustandes des Erkrankten. Je länger die Infektionen und Temperaturen

¹ STRIECK, F. u. WILSON: Dtsch. Arch. klin. Med. **157**, 173 (1927).

² DU BOIS: J. amer. med. Assoc. **77**, 352 (1921).

³ VAN 'T HOFF, J. H.: Studien zur chemischen Dynamik, bearbeitet von ERNST COHEN. Amsterdam u. Leipzig 1896. Vorlesungen über theoretische und phys. Chemie **1898**, 1. Aufl., 223.

⁴ KANITZ, A.: Temperatur und Lebensvorgänge in Biochemie in Einzeldarstellungen, **1**. Berlin: Bornträger 1915.

nach hohen Grades anhalten, und der Ernährungszustand dadurch schwer leidet, pflegt die febrile Stoffwechselsteigerung sich zu vermindern, so daß unter Umständen nach einem wochenlangen Typhus gegen Ende kaum noch gegenüber der Norm erhöhte Zahlen sich ergeben. Es hängt das damit zusammen, daß dann der Unterernährungsfaktor, der im entgegengesetzten Sinne wirkt wie der febrile Stoffwechselreiz, sich stark geltend gemacht hat. In diesen Fällen pflegt dann gewöhnlich der Stoffwechsel nach Fortfall der Temperaturen abnorm niedrig zu sein, so daß mit dieser Basis verglichen doch meist Steigerungen im Fieber vorliegen. In einzelnen Fällen vermag aber zweifellos auch die Infektion als solche die Stoffwechselintensität zu beeinflussen. Damit entsteht die Frage, ob die einzelnen Infektionskrankheiten oder andere Ursachen des Fiebers eine charakteristische Beeinflussung der Oxydationsvermehrung hervorrufen. Diese Frage ist im großen und ganzen zu verneinen. Sicher ist nur, daß die Dauer des Infektes von Einfluß ist und daß akute Infektionen, wie Sepsis, Pneumonie, Erysipel usw., im allgemeinen in einer starken Steigerung sich äußern. Je länger aber auch diese Krankheiten sich hinziehen, desto geringer pflegen die Ausschläge zu werden, so daß schließlich unter Umständen zwischen einer protrahiert verlaufenden Sepsis lenta mit mäßigen hohen Temperaturen und einer Tuberkulose von gleicher Dauer der Krankheit und Temperatur im Stoffwechseleffekt kein sicherer Unterschied mehr besteht. Relativ niedrig pflegen die Ausschläge bei künstlichem Fieber durch Toxine, Nucleinsäure und nervöse Faktoren zu sein. In einem Falle von Tuberkulinfieber ist einmal von STEYRER¹ das Fehlen jeder Stoffwechselsteigerung gefunden worden. Es handelt sich dabei allerdings um Versuche in der großen PETTENKOFERSchen Kammer, bei denen anscheinend wirkliches Fieber nur in einem Teil der Versuchszeit bestanden hat.

Besonders hinsichtlich der Frage, wie sich im Fieber die physikalische Wärmeregulation, d. h. also die Wärmeabgabe, verhält, sind respirationscalorimetrische Untersuchungen, die gleichzeitig Wärmebildung und Wärmeabgabe miteinander verfolgen, von großem Wert. Ansätze dazu liegen schon in älteren Versuchen von NEBELTHAU² vor, exakte Untersuchungen legten aber erst BARR und DU BOIS³ vor. Sie verfolgten bei einem akuten Malariaanfall Verhalten von Wärmebildung und Wärmeabgabe in kurzen Versuchsabschnitten in direkter und indirekter Calorimetrie und fanden dabei ein sehr charakteristisches Verhalten. Der sonst ziemlich gleichsinnige Verlauf von Wärmebildung und Wärmeabgabe findet im raschen Fieberanstieg, vor allen Dingen aber im echten Schüttelfrost, angedeutet allerdings auch im nervösen Schüttelfrost, ein Ende, indem die Wärmeproduktion bei gleichbleibender Wärmeabgabe gewaltig emporschnellt, so daß unter Umständen Werte von 200% Steigerung in kurzen Zeitabschnitten beobachtet werden. Erst mit Absinken der Temperatur steigt dann wieder die Wärmeabgabe erheblich an, während sie vorher eine gewisse Lähmung gezeigt hatte.

Eine völlige Insuffizienz der physikalischen Wärmeregulation liegt niemals vor, da die Wärmeabgabe auch bei hohen Temperaturen meistens höher zu sein pflegt wie in der Norm.

Die Art der im Fieber vermehrten zersetzten Nahrungsstoffe weicht im Prinzip nicht von derjenigen bei anderen Steigerungen des Stoffwechsels ab. Entscheidend ist der Ernährungszustand, vor allen Dingen der Vorrat an Kohlehydraten, dazu kommen noch besondere Eigentümlichkeiten des Eiweißstoffwechsels. Trotzdem kann kein Zweifel darüber bestehen, daß der Hauptteil

¹ STEYRER: Zitiert auf S. 285. ² NEBELTHAU: Zitiert auf S. 284.

³ BARR u. DU BOIS: Zitiert auf S. 285.

der vermehrten Verbrennung im Fieber durch Mehrzersetzung von Fett bedingt ist. Auch diese Mehrbeteiligung des Fettes am Stoffwechsel scheint zentral ausgelöst zu sein, da durch die wichtigen Untersuchungen von RAAB¹ und WERTHEIMER² festgestellt ist, daß es ähnlich wie beim Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsel auch eine Steigerung des Fettstoffwechsels gibt. Die dafür maßgebenden Bahnen scheinen nach den Untersuchungen von WERTHEIMER² etwas tiefer, nämlich in der Mitte des Brustmarks, das Rückenmark zu verlassen. Die früher viel ventilierte Frage, ob es abnorme Umsetzungen im Fieber gibt, hat heute nur noch eine historische Bedeutung. Zwar sind von manchen Seiten (Literatur bei GRAFE³) abnorm niedrige respiratorische Quotienten im Fieber gefunden worden und daraus unvollständige Oxydationen geschlossen worden, in allen diesen Fällen hat es sich aber, wie heute mit voller Sicherheit feststeht, lediglich entweder um methodische Mängel oder aber wohl meist um Retentionen von Kohlensäure gehandelt. Sobald aber die Atmung unbehindert war oder langfristige Untersuchungen angestellt wurden, waren die Werte für den respiratorischen Quotienten stets normal (BENEDICT und CARPENTER⁴, GRAFE³, ROLLY⁵, COLEMAN und DU BOIS⁶), McCANN, BARR und DU BOIS⁷). KRAUS⁸ hat diesen Standpunkt von jeher eingenommen. Wie überall da, wo für Stoffwechselsteigerung anderes Körpermaterial nicht mehr in genügender Menge zur Verfügung steht, wird das Defizit durch das schwerverbrennliche Fett gedeckt.

Besondere Eigentümlichkeiten weist zunächst der *Kohlehydratstoffwechsel* auf. Anfangs glaubte man nach den Arbeiten von KREHL und MATTHES⁹ sowie HIRSCH, MÜLLER und ROLLY¹⁰, daß ein gewisser Glykogenvorrat der Leber für das Auftreten von Fieber geradezu Voraussetzung sei. Das gilt aber in dieser allgemeinen Form nicht, denn das Wärmestichfieber gelingt, wenn auch in geringem Ausmaße, auch beim Hungertier (SENATOR und F. P. RICHTER¹¹), und ebenso ist auch das Fieber nach Blutplättchenzerfall, Kochsalz und Adrenalin weitgehend unabhängig von der Füllung der Glykogendepots (FREUND¹²). Trotzdem kann darüber kein Zweifel bestehen, daß das Auftreten des Fiebers mit einem außerordentlich großen Kohlehydratverbrauch verknüpft ist. Schon die ersten Untersuchungen (Literatur und eigene Versuche, vor allen Dingen bei MAY¹³) fanden die rapide Abnahme des Glykogengehaltes der Leber in den ersten Fieberstunden. Besonders deutlich geht das aus den Beobachtungen von SCHUT¹⁴ hervor. Dabei nimmt merkwürdigerweise das Muskelglykogen eher zu. Man muß diese Zuckermobilisation in der Leber als durch zentralen Stoffwechselreiz bedingt auffassen (FREUND und MARCHAND¹⁵). Er kommt auch in dem meist vorhandenen und recht erheblichen Anstieg des Blutzuckers zum Ausdruck (Lit. und eigene Versuche bei ROLLY und OPPERMANN¹⁶, FREUND und MARCHAND¹⁵). Hier besteht zweifellos kein Parallelismus zur Höhe der Temperatur, sondern eher zur Schwere der Infektion, die ja vermutlich auch unabhängig von den nervösen Bahnen die Leber zu schädigen vermag.

¹ RAAB: Z. exper. Med. **49**, 179 (1926).

² WERTHEIMER: Pflügers Arch. **213**, 262 (1926).

³ GRAFE: Monogr. Zitiert auf S. 279.

⁴ BENEDICT u. CARPENTER: Zitiert auf S. 285.

⁵ ROLLY: Zitiert auf S. 285. ⁶ COLEMAN u. DU BOIS: Zitiert auf S. 285.

⁷ McCANN, BARR u. DU BOIS: Zitiert auf S. 285. ⁸ KRAUS: Zitiert auf S. 285.

⁹ KREHL u. MATTHES: Arch. f. exper. Path. **35**, 229; **36**, 437 (1895).

¹⁰ HIRSCH, MÜLLER u. ROLLY: Dtsch. Arch. klin. Med. **75**, 264, 287, 307 (1912).

¹¹ SENATOR u. F. P. RICHTER: Z. klin. Med. **54**, 16 (1904).

¹² FREUND: Dtsch. Arch. klin. Med. **105**, 44 (1911); **106**, 556 (1912).

¹³ MAY: Zitiert auf S. 284. ¹⁴ SCHUT: Beitr. Klin. Tbk. **35**, 75 (1915).

¹⁵ FREUND u. MARCHAND: Arch. f. exper. Path. **72**, 56 (1916); **73**, 276 (1913).

¹⁶ ROLLY u. OPPERMANN: Biochem. Z. **48**, 260 (1913).

Von besonderer Wichtigkeit ist das Verhalten des *Eiweißumsatzes* im Fieber. VOGEL¹ hat die wichtige Entdeckung gemacht, daß im Fieber außerordentlich große Mengen von Harnstoff ausgeschieden wurden, eine Tatsache, die immer wieder von allen Nachuntersuchern bestätigt worden ist. (Lit. bei v. NOORDEN², F. MÜLLER³, KRAUS⁴, RICHTER⁵, RINGER⁶, LOENING⁷, J. EWING und WOLF⁸, SHAFFER und COLEMAN⁹, ROLLY¹⁰, ROLLAND¹¹, KRASNOGORSKI¹², PFANNMÜLLER¹³, KOCHER¹⁴, ROLLY und CHRISTJANSEN¹⁵, MAJOR¹⁶, SHARPE und SIMON¹⁷.) Die Tatsache als solche steht unumstößlich fest. Strittig war nur der Mechanismus dieser oft gewaltigen Stickstoffausscheidungen. Die ersten Untersucher schon, vor allen Dingen NAUNYN¹⁸, waren von dieser neuen Tatsache so überrascht, daß sie die Annahme machten, daß hier der Infekt direkt am Protoplasma in schädigender Weise angreift. NAUNYN stützte sich dabei vor allen Dingen auf Beobachtungen, daß unter Umständen schon vor dem Fieber vermehrte Eiweißeinschmelzungen auftreten können und andererseits das gleiche Verhalten noch über das Fieber hinaus andauern kann (epikritische Harnstoffausscheidung von ANDERSON¹⁹). So entstand die von NAUNYN¹⁸ begründete Lehre vom sog. toxischen Eiweißzerfall, die jahrzehntelang geherrscht hat und noch bis vor einiger Zeit von FRIEDRICH MÜLLERS Schule verteidigt worden ist, während die meisten Kliniker (vgl. vor allem v. KREHL²⁰, v. NOORDEN²¹ u. a.) sie schon länger verlassen haben. Die feinere Analyse der Ursachen, die für den vermehrten Eiweißzerfall im Fieber in Betracht kommen, hat nämlich gezeigt, daß das Problem sehr kompliziert ist und daß eine Fülle von Faktoren bei diesem Vorgang eine Rolle spielen. Ein Punkt, nämlich die Unterernährung, ist zwar häufig schon früher erwähnt worden, aber in seiner Tragweite gerade für den vorliegenden Vorgang früher nie richtig gewürdigt worden, vor allen Dingen aus dem Grunde nicht, weil die Überzeugung, daß das Fieber fast ausnahmslos mit mehr oder weniger erheblichen Steigerungen der Gesamtverbrennung einhergeht, erst allmählich sich durchsetzte. Es wurde daher der Unterernährungsfaktor früher nicht richtig in Rechnung gestellt, wenn Fiebernde lediglich eine normale, nicht eine den Bedarf berücksichtigende gesteigerte Nahrungszufuhr bekamen. Tatsächlich wissen wir vor allen Dingen durch die Untersuchungen von RUBNER²²,

¹ VOGEL, A.: Z. rat. Med., N. F. **4** (1858).

² v. NOORDEN: Lehrb. d. Path. d. Stoffw., 1. Aufl. Berlin: August Hirschwald 1893.

³ MÜLLER, F.: in v. Leydens Handb. d. Ernährungslehre **2**, 213 (1903).

⁴ KRAUS: in v. Noordens Handb. d. Path. d. Stoffw., 2. Aufl. **1**, 578 (1906).

⁵ RICHTER: Zitiert auf S. 279.

⁶ RINGER: Physiol. u. Pathol. of fever Am. J. med. soc. **142**, 485 (1911).

⁷ LOENNING: Klin. Jb. **18**, 1 (1907).

⁸ EWING, J. u. C. G. L. WOLF: Arch. int. Med. **4**, 330 (1909). — WOLF, C. G. L. u. Lambert: Ebenda **5**, 406 (1910).

⁹ SHAFFER u. COLEMAN: Arch. int. Med. **1909**, 538.

¹⁰ ROLLY: Dtsch. med. Wschr. **1911**, Nr 46 u. 47.

¹¹ ROLLAND, W.: Dtsch. Arch. inn. Med. **107**, 440 (1912).

¹² KRASNOGORSKI, N.: Arch. f. exper. Path. **69**, 239 (1912).

¹³ PFANNMÜLLER: Dtsch. Arch. klin. Med. **113**, 100 (1913).

¹⁴ KOCHER: Dtsch. Arch. klin. Med. **115**, 82 (1914).

¹⁵ ROLLY, F. u. CHRISTJANSEN: Arch. f. exper. Path. **77**, 34 (1914).

¹⁶ MAJOR, R.: Dtsch. Arch. klin. Med. **116**, 248 (1914).

¹⁷ SHARPE, N. C. u. K. M. B. SIMON: J. of exper. Med. **20**, 282 (1914).

¹⁸ NAUNYN: Berl. klin. Wschr. **1866**.

¹⁹ ANDERSON: Zitiert bei W. BIERE: Untersuchungen über den Stoffwechsel des Kindes im Fieber, S. 17. Berlin: Karger 1926.

²⁰ v. KREHL: Pathol. Phys. 5. Aufl., S. 491 (1907).

²¹ v. NOORDEN, C. u. SÄGOMON: Handb. d. Ernährungslehre **1**, 134 (1906).

²² RUBNER: Arch. f. Hyg. **66**, 1 (1908).

daß der Eiweißstoffwechsel nur im Rahmen des Gesamtumsatzes betrachtet werden darf, und daß jedes Caloriendefizit sofort Eiweißeinschmelzung zur Folge hat. So erscheint denn, wie GRAFE¹ das zuerst festgestellt hat, im allgemeinen der Fieberstoffwechsel als ein quantitativ gesteigerter Hungerstoffwechsel, und die Beteiligung des Eiweißes am Gesamtstoffwechsel beträgt im allgemeinen nur 15–20%, ganz analog wie beim Hunger; erst bei hohen Temperaturen über 39,5 und 40° steigt diese Quote an, so daß hier besondere Faktoren als Ursachen des vermehrten Eiweißzerfalles im Spiele sein müssen. Einen weitgehenden Parallelismus zur Gesamt-Cal-Bilanz und N-Ausscheidung fand auch RAHEL HIRSCH². So kann es keinem Zweifel unterliegen, daß es im Gegensatz zur Muskulararbeit, wo nur die Gesamtealorien gesteigert sind, im Fieber auch zu einer gleichzeitigen Erhöhung des Eiweißumsatzes kommt. Die Größe des Unternährungs-faktors ist nur dadurch festzustellen, daß man dem betreffenden fiebernden Organismus die nötige Calorienzufuhr gibt. Schon ältere Autoren, wie BAUER und KÜNSTLE³, KLEMPERER⁴, HIRSCHFELD⁵, MAY⁶, PIPPING⁷ u. a. hatten die Feststellung gemacht, daß mit zunehmender Zufuhr an Calorien, besonders in Form von Kohlehydraten, die negative N-Bilanz sich immer mehr vermindert. SHAFFER⁸ und COLEMAN sowie ROLLAND⁹ ist es dann gelungen, durch sehr reichliche Calorienzufuhr eine negative N-Bilanz vollkommen zu vermeiden, jedoch muß man zu diesem Zwecke bei Temperaturen oberhalb von 39° bei sehr schweren akuten Infekten zu Nahrungszufuhren greifen, die den Bedarf weit übersteigen. Besonders wichtig sind die Versuche beim Eiweißminimum, d. h. bei einer Calorienzufuhr, die so groß ist, daß sie den Eiweißumsatz auf eine so niedrige Stufe herabdrückt, daß sie durch weitere Erhöhungen an N-freier Nahrungszufuhr nicht weiter eingeschränkt werden kann. Es ist von vornherein klar, daß Untersuchungen, die wirklich diesen Forderungen voll genügen, außerordentlich schwer beim Fiebernden durchzuführen sind, und zwar um so mehr, als nach den Untersuchungen von LUSK¹⁰, COLEMAN und DU BOIS¹¹ gerade beim Fiebernden Fett- und Kohlehydrate in ihrer Eiweißersparnis sich nicht gegenseitig vertreten können, sondern Kohlehydrate unverhältnismäßig viel stärker wirken. GRAFE¹² und KRASNOGORSKY¹³ haben bei Tieren solche Untersuchungen mit entgegengesetztem Resultat angestellt. KOCHER¹⁴ fand bei Menschen erheblich höhere Werte wie in der Norm, doch sind seine Zahlen so hoch, daß hier von Minimumversuchen nicht gesprochen werden kann. Erst LAUTER¹⁵ und KRAUS¹⁶ haben mühevollen Untersuchungen durchgeführt, die alle Faktoren berücksichtigen, wenn auch unentschieden bleibt, ob durch eine weitere Steigerung der Kohlehydratzufuhr nicht der Eiweißumsatz noch weiter hätte erniedrigt werden können. Es handelt sich dabei aber um Bedingungen, die praktisch kaum zu erfüllen sind, und es ist sehr unwahrscheinlich, daß es gelungen wäre, die gegenüber der Norm doppelt und

¹ GRAFE: Zitiert auf S. 285. ² RAHEL-HIRSCH: Zitiert auf S. 284.

³ BAUER u. KÜNSTLE: Dtsch. Arch. klin. Med. **24**, 53 (1879).

⁴ KLEMPERER: Z. klin. Med. **16**, 550 (1889).

⁵ HIRSCHFELD: Berl. klin. Wschr. **1891**, 29. ⁶ MAY: Zitiert auf S. 284.

⁷ PIPPING: Skand. Arch. Physiol. **2**, 89 (1891).

⁸ SHAFFER u. COLEMAN: Arch. int. Med. **5**, 538 (1909).

⁹ ROLLAND: Dtsch. Arch. klin. Med. **107**, 440 (1912).

¹⁰ LUSK, G.: Ernährung und Stoffwechsel. Deutsch von HESS **1910**, 300.

¹¹ COLEMAN u. DU BOIS: Zitiert auf S. 285.

¹² GRAFE: Dtsch. Arch. klin. Med. **116**, 328 (1914).

¹³ KRASNOGORSKY: Arch. f. exper. Path. **69**, 329 (1912).

¹⁴ KOCHER: Dtsch. Arch. klin. Med. **115**, 82 (1914).

¹⁵ LAUTER: Dtsch. Arch. klin. Med. **139** (1922); **146** (1925).

¹⁶ KRAUS: Dtsch. Arch. klin. Med. **156** (1926).

dreifach erhöhten Werte auf normale Zahlen herabzusetzen. Ich glaube daher, daß die genannten Untersuchungen der MÜLLERSchen Klinik tatsächlich den Beweis erbracht haben, daß das Eiweißminimum im Fieber gesteigert ist. Es gilt dies allerdings nur für akute schwere Infektionen, während McCANN¹ bei fiebernden Tuberkulösen in der Regel normale Zahlen für das Eiweißminimum fand. Das gleiche gilt auch für schwere fieberhafte Gelenkerkrankungen (CECIL, BARR und Du Bois²). Es kann demnach keinem Zweifel unterliegen, daß nicht so sehr das Fieber selbst, als die Art und Schwere des Infektes die Ursache des vermehrten Eiweißumsatzes ist, so daß hier offenbar keine direkten Zusammenhänge mit dem veränderten Zustande der wärmeregulierenden Apparate vorliegen. Zur Klärung der hohen Eiweißverluste im Fieber sind auch die schon geschilderten Besonderheiten des Kohlehydratstoffwechsels heranzuziehen. Da, wo wie im Fieber, ganz analog wie bei der Phosphorvergiftung, die Kohlehydrate außerordentlich rasch verbraucht werden, schnell naturgemäß der Eiweißumsatz in die Höhe. Gerade bei der Phosphorvergiftung kann diese Destruktion des Eiweißes ganz oder fast ganz durch Kohlehydratüberernährung verhindert werden, und das gleiche haben ja auch COLEMAN und Du Bois³ für das Typhusfieber gezeigt. Die primäre Kohlehydrateinschmelzung trifft dabei ganz zweifellos die Leber, so daß hier ganz andere Vorgänge vorliegen als bei intensiver Muskelarbeit, bei der der primäre Glykogenschwund in den Muskeln einsetzt. Nur so ist es verständlich, daß beide Prozesse in ihrem Endeffekt hinsichtlich des Eiweißstoffwechsels sich verschieden verhalten.

Die Frage, wieweit die Temperaturerhöhung als solche den Eiweißumsatz steigert, ist an anderer Stelle schon erörtert. Sie muß vorläufig mit einem non liquet beantwortet werden in dem Sinne, daß hohe Temperaturen den Eiweißumsatz erhöhen können, aber anscheinend nicht notwendig erhöhen müssen. Alle genannten Faktoren reichen aber nicht aus, die bei besonders hohen Temperaturen und bei besonders schweren Infekten gewaltig gesteigerten Umsätze zu erklären. GRAFE⁴ hat schon in seiner ersten Arbeit über diesen Gegenstand die Störung der Wärmeregulation hier als ausschlaggebendes Moment vermutet. Durch Untersuchungen von FREUND und GRAFE⁵ sowie ISENSCHMID⁶ konnte dann tatsächlich der Nachweis geführt werden, daß überall dort, wo durch experimentelle oder chemische Maßnahmen die Wärmeregulation ausgeschaltet wird, auch die schwerste Infektion den Eiweißstoffwechsel nicht mehr weiter in die Höhe zu treiben vermag. Gerade die Feststellung, daß durch solche Eingriffe der Eiweißumsatz vor jedem Infekt gewaltig erhöht ist, führte FREUND und GRAFE¹ zu der Überzeugung, daß zentrale Bahnen eines noch hypothetischen Eiweißzentrums gleichzeitig mit der chemischen Wärmeregulation unterbrochen sind und daß daher der hohe Eiweißumsatz, sofern er nicht durch einen der genannten Faktoren sich erklären läßt, zentrogener Natur ist. Dabei scheint es, daß in der Regel Schädigung des Eiweißumsatzes und Schädigung der wärmeregulierenden Apparate miteinander kombiniert sind, doch braucht das, wie Untersuchungen auf S. 297 noch zeigen werden, nicht der Fall zu sein, sondern es kann offenbar dieses hypothetische Eiweißzentrum auch isoliert getroffen werden. Vielleicht hängt es damit zusammen, daß ein strenger Parallelismus zwischen Temperaturerhöhung und Eiweißumsatzmehrung nicht besteht. Auch werden von diesem Standpunkte die Beobachtungen einiger Autoren erklärbar, die

¹ McCANN: Zitiert auf S. 285. ² CECIL, BARR u. Du Bois: Zitiert auf S. 285.

³ COLEMAN u. Du Bois: Zitiert auf S. 285.

⁴ GRAFE: Zitiert auf S. 285.

⁵ FREUND u. GRAFE: Zitiert auf S. 279.

⁶ ISENSCHMID: Zitiert auf S. 279.

wie RAHEL HIRSCH und LESCHCKE¹, SEGAL² und SCHOTT³ behaupten, daß im Fieber sogar der Eiweißumsatz vermindert sein kann. Einer Kritik halten diese Untersuchungen allerdings in mehrfacher Richtung nicht stand, aber für ausgeschlossen möchte ich es nicht halten, daß dergleichen unter ganz besonderen Verhältnissen einmal vorkommen kann. Jedenfalls würden sich solche Befunde in den Rahmen der geschilderten Vorstellungen einfügen lassen. Die von GRAFE und FREUND⁴ aufgestellte zentrogene Entstehung der febrilen und toxischen Eiweißeinschmelzungen hat sich jetzt allgemein durchgesetzt. Auch FRIEDRICH MÜLLER⁵ sieht in ihr das erklärende Moment für die Besonderheiten des febrilen Eiweißstoffwechsels. Auch neuere Untersuchungen von DONATH und HEILIG⁶ beim Reizkörperfieber beim Kaninchen stellten fest, daß die Wirkung auf das körpereigene Eiweiß nur bei Erhaltensein der zentralen Wärmeregulation eintritt und daß dann, wenn nach vorausgeschicktem Wärmestich das Wärmecentrum unerregbar gemacht worden war, weder ein Reizkörperfieber noch die mit ihm verbundene Steigerung der N-Ausscheidung im Harn auftritt. Es unterliegt keinem Zweifel, daß auf die geschilderte Weise alle Eigentümlichkeiten des febrilen und toxischen Eiweißstoffwechsels ihre volle Erklärung finden können.

Es fragt sich nun, ob damit die alte Lehre vom toxogenen Eiweißzerfall, d. h. die Vorstellung, daß die Schädigung nicht primär am Nervenzentrum, sondern an den Erfolgsorganen einsetzt, endgültig auf der ganzen Linie als abgetan betrachtet werden kann. Ich glaube, daß diese Frage noch nicht bejaht werden kann. Allerdings gibt es bisher noch keinen zwingenden Beweis für die Notwendigkeit solcher Annahme. ISENSCHMID⁷ hat zwar gezeigt, daß das Tetrahydro β -naphthylamin auch bei abgetrennten wärmeregulierenden Apparaten fiebererzeugend wirkt, ohne allerdings in solchen Fällen den Eiweißumsatz genau verfolgt zu haben, aber auch er nimmt an, daß in diesem Falle eine Erregung des peripheren Sympathicus, also ein nervöser Einfluß, das Entscheidende ist. Im übrigen sind nur wenige Effekte in der geschilderten Richtung untersucht worden: Trypanosomen, Bacillus suipestifer, Dysenterietoxine und einzelne Pharmaca. Erst wenn diese Untersuchungen auf eine breitere Basis gestellt sind und auf möglichst viele Infektionen und toxische Substanzen ausgedehnt werden, läßt sich endgültig etwas darüber aussagen, ob und in welchem Umfange ein toxogener Eiweißzerfall im NAUNYNSchen Sinn vorkommt. Daß er die alte Bedeutung nicht mehr besitzt, darüber herrscht heute wohl Einigkeit.

PFEIFFER und STANDENATH⁸ haben kürzlich versucht, das Auftreten von Peptidasen bei Kaninchen als Indicator dafür anzusehen, auf welche Weise der Eiweißzerfall zustande kommt. Sie fanden nämlich bei verschiedenen Fieberformen den Peptidasenhaushalt verschieden beeinflusst, beim Wärmestich, bei Typhusvaccine, bei Tetrahydro- β -naphthylamin bleibt er unverändert, das gleiche ist bei Staphylokokken und Schweinerotlauf der Fall. Führen jedoch die Staphylokokkeninfektionen zu Eiterungen, so treten die Peptidasen vermehrt auf. Das gleiche soll bei künstlichen Seuchen des Kaninchens, die mit Zerstörungen des Hautorgans einhergehen, der Fall sein, ebenso im Wechselfieber des Menschen, sofern es zu vermehrtem Untergang roter Blutkörperchen kommt. So interessant diese Untersuchungen sind, so vermögen sie meines Er-

¹ RAHEL, HIRSCH u. LESCHCKE: Z. exper. Path. u. Ther. **15** (1914).

² SEGAL: Biochimica e Ter. sper. **4**, H. 4 (1913).

³ SCHOTT: Dtsch. Arch. klin. Med. **112**, 403 (1913).

⁴ GRAFE u. FREUND: Zitiert auf S. 279.

⁵ MÜLLER, FRIEDRICH: Dtsch. med. Wschr. **1922**, 548.

⁶ DONATH, J. u. HEILIG: Arch. f. exper. Path. **113**, 201 (1926).

⁷ ISENSCHMID: Zitiert auf S. 291.

⁸ PFEIFFER u. STANDENATH: Z. exper. Med. **51**, 234 (1926).

achtens für das in Frage stehende Problem keine Aufklärung zu bringen, denn die Gleichsetzung von Fehlen einer Peptidasenvermehrung im Blut mit zentrogener Einwirkung auf den Eiweißumsatz einerseits und vom peripheren Angriffspunkt mit Steigerung des Peptidasetitors ist meines Erachtens nicht möglich. Es bleibt für die Entscheidung der Frage meines Erachtens nur der Weg über die Ausschaltung der zentralen Regulationsapparate.

Zum Schluß sei noch kurz der Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Gesamtstoffwechsel besprochen, weil hier ein Problem sich auf tut, dessen völlig falsche Lösung Jahrhunderte hindurch in schwerster Weise Menschen geschädigt hat. Die Anschauung, daß Fiebernde wenig zu essen bekommen müssen und daß das Fieber durch reichliche Nahrungsaufnahme gesteigert würde, war fast seit Jahrtausenden ein Dogma. (Lit. bei E. v. LEYDEN und G. KLEMPERER¹.) Trotz der weittragenden Bedeutung dieser Frage sind exakte Untersuchungen darüber erst in neuerer Zeit angestellt, und zwar von COLEMAN und DU BOIS² (dort ältere Lit.). Diese Autoren konnten einwandfrei zeigen, daß beim Typhus die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung nicht nur nicht erhöht, sondern sogar erheblich geringer ist, wie in der Norm. Am ausgesprochensten gilt das für den Zucker, aber in sehr charakteristischer Weise auch für das Eiweiß, wie aus folgender Tabelle klar hervorgeht.

Tabelle 2. Spezifisch-dynamische Wirkung von Eiweiß- und Kohlehydraten in der Norm, bei Fieber und Rekonvaleszenz.

Versuchspersonen	Zahl der Experimente	Durchschnittl. in g N oder Zucker in der Nahrung g	Darreichung pro Kg Gewicht N oder Zucker g	Prozentuale Stoffwechselsteigerung im Durchschnitt %
Eiweißversuche:				
2 Gesunde.	2	10,1	0,147	9,3
4 Fiebernde	6	8,6	0,174	4,5
Zuckerversuche:				
3 Gesunde.	3	115,0	1,6	9,1
2 Fiebernde	4	115,0	2,2	1,0
3 Rekonvaleszenten	3	115,0	2,7	9,8

Wie LUSK³ schon mit Recht betont hat, kommt dieser geringe dynamische Effekt dadurch zustande, daß wie auch sonst bei der chemischen Wärmeregulation der dynamische Effekt der Nahrung in ihren Dienst gestellt wird. Sind die Temperatursteigerungen sehr niedrig und handelt es sich um chronische Infektionen, so weichen die Zahlen nicht wesentlich von der Norm ab (MC CANN und BARR⁴). Niemals aber wurde eine Steigerung im Fieber gegenüber der Norm gefunden, so daß damit das alte Dogma hinfällig geworden und der Weg für eine rationelle Ernährung der Fiebernden, die nicht eine erniedrigte, sondern eine erhöhte Nahrungszufuhr erhalten sollten, auch nach der theoretischen Seite hin frei gemacht ist. Der Rekonvaleszentenstoffwechsel unterscheidet sich in nichts von dem Unterernährungsstoffwechsel bei reichlicher

¹ LEYDEN, E. v. G. KLEMPERER: In von Leydens Handb. d. Ernährungsther., 2. Aufl., 2, 322 (1904).

² COLEMAN u. Du BOIS: Zitiert auf S. 285.

³ LUSK: J. med. Assoc. S. Africa 63, 831 (1914).

⁴ MC. CANN u. BARR: Zitiert auf S. 285.

Nahrungszufuhr SVENSON¹, BENEDICT und SURÁNY², GRAFE³, ROLLY⁴, COLEMAN und DU BOIS⁵).

d) Der Gasstoffwechsel beim Temperaturkollaps.

Der Temperaturkollaps ist ein Spezialfall der Hypothermie, zu der er sich genau so verhält, wie das Fieber zur Hyperthermie. Es gibt sehr zahlreiche Ursachen für Untertemperaturen (Zusammenstellung bei R. MÜLLER⁶), auch die besonderen Untertemperaturen durch Insuffizienz der Wärmeregulation (vgl. S. 281), sowie durch schwere Störungen in den Erfolgsorganen, wie bei Curarevergiftung (FRANK und VOIT⁷, KROGH⁸ u. a.), im Winterschlaf (ASZODI⁹ und HARI¹⁰, Zusammenstellung bei MORGULIS¹¹ und bei L. ADLER¹²) in diesem Handbuche) und bei schweren Leberschädigungen oder Fortfall dieses Organs (FISCHLER und GRAFE¹³, GRAFE und DENNECKE¹⁴, MANN und MAGATH, (Lit. bei FISCHLER¹⁵) wären hier zu erwähnen. Beim Winterschlaf bestehen zweifellos starke Herabsetzungen der Erregbarkeit der wärmeregulierenden Apparate, aber es ist vorläufig noch nicht klar, ob das der primäre oder sekundäre Vorgang ist. An dieser Stelle interessiert aber nur diejenige Form der Untertemperatur, welche sicher primär durch Schädigung der wärmeregulierenden Apparate bedingt ist, pointiert ausgedrückt, das Fieber mit umgekehrtem Vorzeichen.

So verschieden diese beiden Vorgänge sich vielfach in ihrer Stoffwechsel- auswirkung verhalten, so nahe stehen sie genetisch. Es ist tatsächlich meist nur eine Frage der Größe oder Häufigkeit der Dosierung, ob der positive oder negative Temperatureffekt eintritt (KREHL und MATTHES¹⁶). So fand HASHIMOTO¹⁷ bei der ersten Injektion von 0,2 ccm Pferdeserum in das Corpus striatum eines Kaninchens keine Temperatureinwirkung, bei der zweiten Injektion eines Bruchteils dieser Menge (0,001—0,01 ccm) hohes Fieber, bei Anwendung der gleichen Dosis wie das erstmal Temperaturkollaps.

Im allgemeinen wirken kleine Dosen artfremden Eiweißes, wenn überhaupt, temperatursteigernd, größere temperatursenkend. Das gleiche gilt auch für die spontanen Infektionen des Menschen. Temperaturkollaps ist auch hier ein Zeichen besonders starker Infekteinwirkung, beunruhigend vor allem durch die fast stets gleichzeitig vorhandenen Schädigungen der Vasomotoren und des Herzzentrums. Während aber beim Fieber die wärmeregulierenden Apparate oft lange Zeit auf ein höheres Niveau eingestellt sind, kommt eine etwas länger

¹ SVENSON: Zitiert auf S. 285.

² BENEDICT u. SURÁNY: Münch. med. Wschr. **6** u. **7** (1899) — Z. klin. Med. **48**, 290 (1903).

³ GRAFE: Zitiert auf S. 285.

⁴ ROLLY: Zitiert auf S. 285.

⁵ COLEMAN u. DU BOIS: Zitiert auf S. 285.

⁶ MÜLLER, R.: Münch. med. Wschr. **1917**, Nr 32/33.

⁷ FRANK u. VOIT: Z. Biol. **42**, 309 (1901).

⁸ KROGH, A.: The respiratory exchange in animals and man, S. 84ff. London: Longmans, Green and Co. 1916 — Int. Z. physik.-chem. Biol. **1**, 491 (1914) — J. of Physiol. **52**, 457 (1919).

⁹ ASZODI, P.: Biochem. Z. **113**, 70 (1921).

¹⁰ HARI, P.: Biochem. Z. **8**, 89.

¹¹ MORGULIS, S.: Hunger und Unterernährung. Berlin: Julius Springer 1923.

¹² ADLER, L.: Dieses Handb. **18**, T. 3, 105 (1927).

¹³ FISCHLER u. GRAFE: Dtsch. Arch. klin. Med. **104**, 321 (1911); **108**, 516 (1912).

¹⁴ GRAFE, E. u. G. DENNECKE: Dtsch. Arch. klin. Med. **118**, 249 (1915).

¹⁵ FISCHLER, F.: Physiologie und Pathologie der Leber, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1925.

¹⁶ KREHL u. MATTHES: Zitiert auf S. 284.

¹⁷ HASHIMOTO, M.: Arch. f. exper. Path. **78**, 370 (1915).

dauernde subnormale Einstellung nur ganz selten vor, meistens nur für wenige Stunden, ganz selten einzelne Tage.

Das ist der Grund, warum wir über das Verhalten des Stoffwechsels in diesen Zuständen so wenig unterrichtet sind. Versuche am Menschen fehlen meines Wissens völlig, aber selbst die Beobachtungen am Tiere sind sehr spärlich. LOENNING¹ hat als erster im anaphylaktischen Shock bei Kaninchen Respiationsversuche angestellt, aber nur wenige davon sind brauchbar, da meist motorische Unruhe bzw. frühzeitiger Tod der Tiere störten, oder bei sehr erniedrigten Temperaturen keine genauen Angaben über diesen Faktor gemacht wurden. Sicher ist nur das eine, daß die Verbrennungen stets absanken, aber selbst beim gleichen Tiere in einem außerordentlich wechselnden Maße, so daß auf ein Temperaturintervall von -3° die Oxydationsminderungen zwischen 15 und 60% betragen.

Eine besondere Form des Temperaturkollapses, die dem anaphylaktischen Shock in gewisser Beziehung nahesteht, aber nicht chemisch, sondern reflektorisch von der Peripherie ausgelöst wurde, und zwar durch Quetschung der Beine oder Steigerung des intraperikardialen Drucks, untersuchten AUB und seine Mitarbeiter², die auch einzelne, etwas ältere, aber unzureichende Angaben von GUTHRIE³ sowie HENDERSON, PRINCE und HAGGARD⁴ erwähnen. Sie fanden an mit Urethan narkotisierten Katzen, deren Wärmeverluste möglichst gering gestaltet wurden, Verminderungen der Oxydationen bis auf 70% der Norm. Hand in Hand gehend mit starken Blutdrucksenkungen. Sie bringen beide Faktoren in einen kausalen Zusammenhang, indem sie eine durch den niedrigen Blutdruck verschlechterte O₂-Versorgung der Gewebe annehmen, die vielleicht noch durch einen Capillarkollaps im Sinne KROGHs⁵ besonders ungünstig sich gestaltet.

Auch die Angaben über den N-Umsatz beim Temperaturkollaps sind sehr spärlich und hier erst recht durch die Flüchtigkeit der Erscheinungen, die meist rasche Änderung der Diät und eine meist vorhandene Nierenwirkung (FRIEDBERGER⁶) so kompliziert, daß eine Analyse kaum möglich ist.

HEILNER⁷, MAJOR⁸, MANOILOFF⁹, SCHOTT¹⁰ und LESCHKE¹¹ haben solche Untersuchungen mitgeteilt. Die Resultate waren außerordentlich wechselnd. In einzelnen Fällen schien Temperatur und N-Bilanz paradox zueinander zu verlaufen, aber in keinem Falle ist eine klare Analyse der Befunde möglich, so daß LESCHKEs¹ Annahme rein zentrogener Störungen vorläufig noch nicht bewiesen ist.

2. Anderweitige, zentral nervös bedingte Anomalien des Gesamtstoffwechsels.

(Der Stoffwechsel bei afebrilen Infektionen.)

Da der Stoffwechsel bei abnormen psychischen Vorgängen bereits an anderer Stelle von mir in diesem Handbuche (Bd. V, S. 207) behandelt wurde,

¹ LOENNING, F.: Arch. f. exper. Path. **60**, 395 (1913).

² AUB, J. C.: J. of Physiol. **54**, 388 (1920).

³ GUTHRIE: J. amer. med. Assoc. **69**, 1394 (1917).

⁴ HENDERSON, PRINCE u. HAGGARD: J. amer. med. Assoc. 965.

⁵ KROGH, A.: J. of Physiol. **52**, 457 (1919).

⁶ FRIEDBERGER: Anaphyl. in Kraus-Bruschs Handb. d. spez. Path. u. Ther. inn. Erkrank. **2**, I, 859 (1919).

⁷ HEILNER: Z. Biol. **48—58** (1907—1912).

⁸ MAJOR: Dtsch. Arch. klin. Med. **116** (1914).

⁹ MANOILOFF: J. Physiol. et Path. gén. **15** (1913).

¹⁰ SCHOTT: Dtsch. Arch. klin. Med. **112** (1913).

¹¹ LESCHKE, E.: Z. klin. Med. **105**, 123 (1927).

wären an dieser Stelle noch gewisse Eigentümlichkeiten des afebrilen Infektionsstoffwechsels zu besprechen, die wahrscheinlich wie die febrilen auch centrogen bedingt sind. Allerdings sind diese, zum Teil an ganz alte Beobachtungen anknüpfenden Fragen erst neuerdings in Fluß gekommen, so daß heute etwas Abschließendes sich noch nicht sagen läßt.

Schon ältere Autoren, wie LOEWY¹, KRAUS und CHVOSTECK², RIETHUS³, ROBIN und BINET⁴, sahen vereinzelt bei Kranken, vor allem Tuberkulösen, an fieberfreien oder nahezu fieberlosen Tagen hohe Werte für den O₂-Verbrauch, die zum Teil von den Autoren selbst noch für normal gehalten wurden, zum Teil aber nach unseren heutigen Kenntnissen als erhöht angesehen werden müssen.

Da vielfach die angewandte Methodik (kurzdauernde Versuche mit Mundstückatmung bei Tuberkulösen) sicher nicht ausreichend war und die Resultate von anderer Seite, so von WINTERNITZ⁵, CHARRIN und TISSOT⁶, bestritten wurden, war den älteren Versuchen jede Bedeutung abgesprochen worden.

Als dann vor einigen Jahren GRAFE⁷ in dem Bestreben, den reinen, durch Fieber nicht komplizierten Infektionseinfluß zu studieren, afebrile schwere Tuberkulosen in langfristigen Versuchen bei ungehinderter Atmung untersuchte, zeigte sich, daß doch ein richtiger Kern in den alten Angaben steckte. Unter 10 untersuchten Kranken der geschilderten Art fehlte nur zweimal eine Umsetterhöhung, einmal war sie unter 20%, siebenmal aber bewegte sie sich zwischen 20–30°. Die gleichen Zahlen wurden mit der gleichen Methode auch bei Tuberkulösen mit mittlerem Fieber bis 38,6° erhalten.

Zu dem gleichen Resultate kamen ROTH⁸, BARR und McCANN⁹, VOGEL-EYSEHN¹⁰, LANG¹¹, BRIEGER¹² u. a. Es kann also heute kein Zweifel daran bestehen, daß beim Tuberkulösen der Infekt an sich auch ohne Fieber die Oxydationen steigern kann. Daß die Tuberkulose in dieser Richtung keine Sonderstellung einnimmt, sondern auch andere Infektionen sich so verhalten, zeigten GESSLER¹³ für die afebrile Sepsis lenta, STRIECK und WILSON¹⁴ für afebrile Erysipel und afebrile Erkältungen.

Weitere Untersuchungen in analogen Fällen bei anderen Infektionen würden zweifellos das gleiche Ergebnis zeitigen. In Anbetracht dieser Befunde war nun die Frage, wie febrile Infektionskrankheiten im afebrilen Inkubationsstadium sich verhalten, von besonderem Interesse. Solche Beobachtungen waren früher bei Menschen so gut wie unmöglich, da die Infektion in der Inkubationszeit auch für das Befinden latent bleibt und erst im Temperaturanstieg sich verrät. Erst die Behandlung der Metalues, des Nervensystems mit künstlicher Malariainfektion, gab die Möglichkeit, über die aufgeworfene Frage systematische Studien anzustellen.

¹ LOEWY, A.: Virchows Arch. **126**, 218 (1891).

² KRAUS u. CHVOSTECK: Wien. klin. Wschr. **4**, 104, 127 (1891).

³ RIETHUS, O.: Arch. f. exper. Path. **44**, 239 (1900).

⁴ ROBIN u. BINET: Bull. méd. **15**, 249. Paris 1901.

⁵ WINTERNITZ, H.: Stoffwechsel und Stoffwechselerkrankungen. Handb. d. Ther. d. chronischen Lungenschwindsucht v. SCHRÖDER u. BLUMENFELD. S. 901. Leipzig: Barth 1904.

⁶ CHARRIN, A. u. J. TISSOT: J. Physiol. et Path. gén. **7**, 1009, 1036 (1905).

⁷ GRAFE, E.: Münch. med. Wschr. **1920**, 1081.

⁸ McCANN, W. S. u. D. P. BARR: Arch. int. Med. **26**, 663 (1920).

⁹ VOGEL-EYSEHN: Brauers Beitr. **52**, 65 (1923).

¹⁰ LANG: Brauers Beitr. **61**, 97 (1925). ¹¹ ROTH, M.: Klin. Wschr. **1925**, 2442.

¹² BRIEGER, E.: Brauers Beitr. **63**, 403 (1926).

¹³ GESSLER: Dtsch. Arch. klin. Med. **144**, 188 (1924).

¹⁴ STRIECK, F. u. WILSON: Zitiert auf S. 286.

STRIECK und WILSON¹ haben kürzlich an meiner Klinik zeigen können, daß in den drei untersuchten Fällen sehr bald die Oxydationen zu steigen beginnen, lange ehe es zu einem Schüttelfrost kam. Abb. 24 gibt dafür ein Beispiel und zeigt, daß die Oxydationssteigerung sogar in ihrem Ausmaße an das Verhalten im Schüttelfrost heranreichen kann.

Auch für diese Frage ist nicht anzunehmen, daß die bisher allein untersuchte Malaria eine Sonderstellung einnimmt, sondern daß sich wahrscheinlich alle Infektionskrankheiten in der Inkubation so verhalten werden; natürlich müßte das auch durch weitere Untersuchungen sichergestellt werden.

Sieht man vom Standpunkte dieser neuerworbenen Erkenntnisse ältere tierversperimentelle Fieberversuche durch, so fällt in dem bekannten Versuch von STÄHELIN² an einem mit Naganatrypanosomen infizierten Hunde auf, daß ein Tag der Inkubationszeit eine sehr deutliche Steigerung aufweist. STÄHELIN glaubt hier allerdings an einen Versuchsfehler. Vielleicht hat es sich hier aber doch um einen analogen Vorgang wie beim Menschen gehandelt. Weitere Versuche wären auch hier sehr wünschenswert.

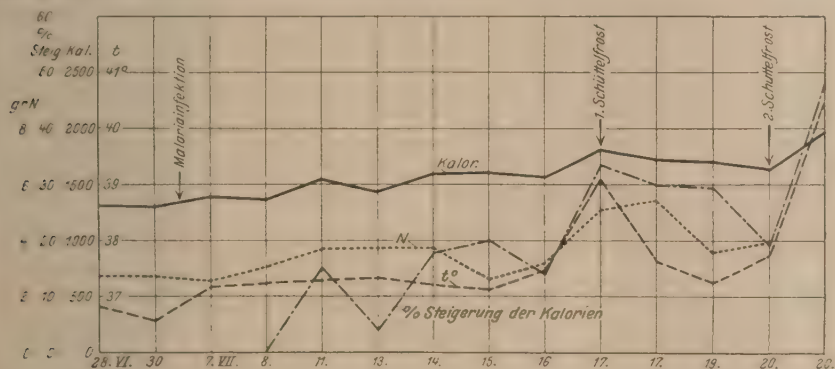


Abb. 24. Verhalten von Gesamtumsatz und Eiweißstoffwechsel während der Inkubationszeit der Malaria.

Wie kommen diese afebrilen Oxydationssteigerungen zustande? Greift das infektiöse Agens, gleichgültig ob es der Mikroorganismus selbst oder seine Stoffwechselprodukte sind, peripher an den Erfolgsorganen des Stoffwechsels, Muskeln, Drüsen an oder primär wie das Fieber an den nervösen Zentren der Stoffwechselregulation?

Wenn wir zunächst die letztere Möglichkeit ins Auge fassen, so wäre zunächst die Vorfrage zu erledigen, ob es im Gehirn ein Zentrum gibt, das unabhängig von den Belangen der Wärmeregulation die Intensität der Verbrennungen im nüchternen, ruhenden Organismus beeinflussen kann, kurz genannt ein Gesamtstoffwechselzentrum. Anatomisch ist darüber nichts bekannt, aber es ist noch nie systematisch danach gesucht worden. Es gibt aber eine große Reihe von Tatsachen, die seine Existenz wahrscheinlich machen, wenn nicht gar fordern. (Zus. bei GRAFE³.) Zunächst ist es schon vom entwicklungsgeschichtlichen Standpunkte aus sehr unwahrscheinlich, daß ein derartiges Zentrum mit so weit reichendem Radius erst gleichzeitig mit dem Wärmezentrum auftreten sollte. Tatsächlich kommen ja auch bei schon infizierten Kaltblütern,

¹ STRIECK, F. und WILSON: Zitiert auf S. 286.

² STÄHELIN, R.: Arch. f. Hyg. 56, 77 (1907).

³ GRAFE, E.: Oppenheimers Handb. S. 55. Zitiert auf S. 279.

die über gar keinen wärmereregulierenden Apparat verfügen, Oxydationserhöhungen vor, wie die wichtigen Versuche von KREHL und SOETBEER¹ gelehrt haben.

Dem Zuge der damaligen Zeit entsprechend, hat man sie allerdings ohne weiteres als peripher bedingt aufgefaßt. Bei dem gegenwärtigen Stande dieser Fragen möchte ich aber viel eher glauben, daß auch hier ein Zentrum beteiligt ist, eine Behauptung, deren Prüfung leicht möglich ist. Schon ältere Autoren. CLAUDE BERNARD², NAUNYN und QUINCKE³, später HARNACK⁴, haben die Vorstellung entwickelt, daß das Zentralnervensystem einen dämpfenden Einfluß auf den Ablauf des Stoffwechsels ausübt; allerdings vermochten sie kein zwingendes Beweismaterial beizubringen. Für den Eiweißstoffwechsel haben die Versuche von FREUND und GRAFE⁵ den Nachweis einer zentralen Dämpferwirkung erbracht, denn nach Durchschneidung der spinalen Bahnen schnellte der Eiweißumsatz in die Höhe. Es wäre erstaunlich, wenn es für den Gesamtumsatz da kein Analogon gäbe. Auch die überraschende Feststellung von GRAFE, REINWEIN und SINGER⁶ (dort weitere Literatur), daß die nach WARBURGS Methode untersuchten überlebenden Organe großer Säugetiere, lösgelöst vom Nerven- und Inkretsystem, einen bis zu zwanzigfach höheren Sauerstoffverbrauch haben wie die gleichen Organe im normalen Verbands des lebenden Organismus, sprechen dafür, daß normalerweise vom Nervensystem, vor allem wohl dem Gefäßnervensystem, die bei maximaler O₂-Versorgung maximale Atmung auf einen kleinen Bruchteil reduziert wird. Auch sonst gibt es aus den letzten Jahren Beobachtungen, welche für die Beeinflussung des Gesamtumsatzes vom vegetativen Nervensystem sprechen. ABELIN⁷, PLAUT⁸ und LIEBESNY⁹ sahen Veränderungen der spezifisch-dynamischen Wirkung bei Applikation von Stoffen, welche die Erregbarkeit dieses Nervensystems verändern. LIEBESNYS Beobachtungen über herabgesetzte dynamische Wirkung bei vasomotorischen Neurosen ließen sich auch dafür ins Feld führen, ebenso wie entsprechende Befunde bei katatonischen Geisteskranken (GRAFE¹⁰), Melancholie und Epilepsie (LIEBESNY⁹).

Besonders wichtig ist in diesem Zusammenhange die Feststellung GESSLERS¹¹, daß der afebril gesteigerte Stoffwechsel bei Sepsis lenta gleichfalls wie der febril gesteigerte durch Pyramidon herabgesetzt werden kann. Da im letzteren Falle der Angriff wohl sicher zentral erfolgt, so liegt der Gedanke doch sehr nahe, daß auch die Herabdrückung der afebrilen Umsatzerhöhung centrogen zustande kommt. Nach den genannten Tatsachen erscheint die Hypothese von der Existenz eines wahrscheinlich im Zwischenhirn gelegenen Gesamtstoffwechselzentrums als gut begründet, aber das sehr schwierig zu führende Experimentum crucis steht noch aus. Glücklicherweise läßt sich die Frage, ob bei afebrilen Infektionen der Angriff peripher oder zentral erfolgt, indirekt entscheiden, und zwar am Halsmarktiere. Systematische Untersuchungen in der Richtung fehlen noch. Ein zu anderen Zwecken angestellter Kaninchenversuch von FREUND und GRAFE⁵ läßt beim Halsmarktier nach Trypanosomeninjektion keine Steigerung des Stoffwechsels in der Inkubationszeit erkennen. Die zahlreichen Ver-

¹ KREHL, L. u. SOETBEER: Arch. f. exper. Path. **40**, 275 (1898).

² BERNARD, CL.: Lec. de path. exp. Paris 1871.

³ NAUNYN u. QUINCKE: Arch. Anat. u. Physiol. **1869**, 174, 521.

⁴ HARNACK, E.: Arch. f. exper. Path. **38**, 421 (1897); **40**, 181 (1898).

⁵ FREUND u. GRAFE: Zitiert auf S. 279.

⁶ GRAFE, REINWEIN u. SINGER: Biochem. Z. **165**, 102 (1925).

⁷ ABELIN, J.: Klin. Wschr. **1922**, 2188 — Biochem. Z. **13**, 273 (1923).

⁸ PLAUT, R.: Dtsch. Arch. klin. Med. **139**, 285 (1923).

⁹ LIEBESNY, P.: Biochem. Z. **144**, 308 (1924).

¹⁰ GRAFE, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **102**, 15 (1911).

¹¹ GESSLER: Zitiert auf S. 296.

suche mit Bac. suipestifer nach Ausschaltung der chemischen Wärmeregulation sind für die vorliegende Frage unbrauchbar, da die Inkubationszeit bei diesem Infekt so kurz ist, daß meist schon am Infektionstage die Temperatur zu steigen beginnt.

Wie entscheidend manche mit der Infektion in nahem Zusammenhange stehenden immunisatorischen Vorgänge centrogen beeinflußt werden, zeigte BOGENDÖRFER¹ in Untersuchungen für die Agglutinine gegen abgetötete Paratyphus-B-Bacillen. Während beim normalen Tiere der Titer schon in den ersten Tagen rasch ansteigt, kommt es beim Halsmarktiere überhaupt zu keiner Titererhöhung. Bleibt aber versehentlich nur eine kleine Verbindungsbrücke stehen oder wird nur das oberste Brustmark durchschnitten, so nimmt die Agglutininbildung ihren normalen Verlauf.

Dieser bisher stets als typischer, primär cellularer Vorgang angesehene Immunitätsprozeß ist also von der Existenz der chemischen Wärmeregulation abhängig. Merkwürdigerweise ist letztere aber nicht mehr erforderlich, sobald der erste Anstoß zur Antikörperbildung gegeben ist, denn die 6—8 Stunden nach der Antigeninjektion vorgenommene Halsmarkdurchschneidung ändert dann nichts mehr am normalen Ablauf der Agglutininbildung.

So scheint der Effekt der afebrilen oder noch nicht febrilen Infektion auf dem Gesamtstoffwechsel als solcher sichergestellt, wenn er auch in seinem Mechanismus noch nicht genügend geklärt ist.

Wie verhält sich nun unter den gleichen Verhältnissen der *Eiweißumsatz*? Nach den nahen Beziehungen, in denen diese beiden Faktoren meist miteinander stehen, vor allem auch im Fieber, in dem wohl stets beide gleichsinnig Veränderungen erleiden, war es von vornherein zu erwarten, daß auch hier der Eiweißstoffwechsel ähnlich reagiert wie der Gesamtumsatz.

Auch hier können wir auf ganz alte Beobachtungen zurückgreifen, aus der Ära, in der mangels geeigneter Respirationstechnik der Harnstoffumsatz isoliert studiert und betrachtet wurde.

NAUNYN² sah zuerst in seinen Experimenten am Tiere, daß nach Injektion infektiöser Stoffe die vermehrte Harnstoffausscheidung manchmal schon vor Beginn des Fiebers einsetzte. Er basierte auf solchen und anderen Versuchen seine lange Zeit dominierende Lehre vom toxogenen Eiweißzerfall (vgl. S. 289). Auch diese und analoge Versuche (ältere Lit. bei F. MÜLLER³ und F. KRAUS⁴) erscheinen nun in anderer Beleuchtung.

Während analoge einwandfreie Versuche beim Erwachsenen mir nicht bekannt sind, ist vereinzelt schon früher beim Kinde Ähnliches gefunden, so von SOBOTKA⁵. Allerdings ist meist nicht genügend auf Konstanz der Calorienzufuhr geachtet.

Einwandfreie, systematische Untersuchungen hat über diese Fragen kürzlich erst BIRK⁶ vorgelegt. Er fand schon in der Inkubationszeit fast aller untersuchten Fälle von Impffieber, Masern und Varicellen eine deutliche Einwirkung, meist im Sinne einer Steigerung, d. h. eines verminderten N-Ansatzes, manchmal aber auch — und das ist ein völliges Novum — auch in der entgegengesetzten Richtung, mit dem Effekte eines vermehrten N-Ansatzes.

¹ BOGENDÖRFER: Arch. f. exper. Path. **124**, 66, **126**, 379 1928 u. **133**, 107 (1928). Vgl. auch GRAFE: Münch. med. Wschr. **1927**, Nr 8.

² NAUNYN, B.: Arch. Physiol. **1870**, 159.

³ MÜLLER, F.: In v. Leydens Handb. d. Ernährung **2**, 213 (1903).

⁴ KRAUS, F.: In v. Noordens Handb. d. Path. u. Stoffw., 2. Aufl., **1**, 578 (1906).

⁵ SOBOTKA: Z. Heilk. **14** (1893).

⁶ BIRK, W.: Untersuchung über den Stoffwechsel des Kindes im Fieber. Behefte z. Ab. Kinderheilk. Berlin: Karger 1926.

Bei Erwachsenen haben STRIECK und WILSON¹ gelegentlich der erwähnten Untersuchungen bei Malariageimpften auch den N-Umsatz mit verfolgt (vgl. die Abb. 4, die N-Linie). Es zeigte sich dabei, daß tatsächlich auch der Eiweißumsatz im gleichen Sinne wie der Sauerstoffverbrauch beeinflusst wird. Die Verknüpfung scheint dabei allerdings keine so feste zu sein wie im Fieber; denn die maximalen Erhebungen von Eiweiß und Gesamtumsatz fallen nicht zusammen. Dabei ist allerdings zu bedenken, daß der Berechnung der Wärmeproduktion pro 24 Stunden nur die wenigen Stunden des Respirationsversuches, derjenigen des N-Umsatzes pro 24 Stunden aber die in dieser Zeit tatsächlich gefundenen Mengen zugrunde gelegt wurden. So könnte die Diskrepanz nur eine scheinbare sein.

Bei der Deutung dieser N-Verluste schon in der Inkubationszeit febriler Infekte könnte man gerade im Hinblick auf den vermehrten Calorienbedarf zunächst an eine partielle Unterernährung denken, denn bei einer ungenügenden Nahrungszufuhr müßte sofort das Eiweiß vermehrt herangezogen werden. Bei allen älteren Beobachtungen, auch denen von BIRK², ist dieser Einwand auch berechtigt, wenn auch in einzelnen Fälle die Auswirkung dieses Faktors sich nicht angeben läßt. Damals war eben noch die präfebrile Oxydationssteigerung völlig unbekannt und konnte daher nicht mit berücksichtigt werden. STRIECK und WILSON¹ haben aber in ihren Untersuchungen diesem Einwande von vornherein die Spitze dadurch abgebrochen, daß sie die Calorienzufuhr über jede Umsatzsteigerung hinaus abnorm hoch wählten, so daß es sich fast um N-Minimumversuche handelte.

So bleibt also auch hier nur die Wahl, als Ursache entweder centrogene oder primär periphere Einwirkungen anzunehmen. Dieselben Erwägungen wie bei der Gesamtstoffwechselwirkung kehren wieder, nur bewegen wir uns hier auf etwas sicherem Boden, da wir die nervösen efferenten Bahnen für den Eiweißumsatz kennen. Wir möchten hier noch mit größerer Bestimmtheit die Vermutung äußern, daß wie beim febrilen Infekt auch beim afebrilen die Steigerung des Eiweißumsatzes durch die zentralnervösen Zentren, das hypothetische Eiweißzentrum, vermittelt wird. Auch BIRK ist dieser Meinung. Der Beweis ist auch hier nur am Halsmarktier zu führen. In dem einzigen für diese Fragen heranziehbaren Versuche von FREUND und GRAFE³ bei einem mit Nagana-hypanosomen infizierten Halsmarkkaninchen blieb auch die Steigerung des N-Umsatzes aus.

In systematischen Untersuchungen bei afebrilen Tuberkulösen war der N-Umsatz anscheinend nicht erhöht (GRAFE⁴), doch war hier der entgegengesetzt wirkende Unterernährungsfaktor mit im Spiele, der selbst im Fieber den Eiweißverbrauch deutlich herabdrückt.

Eine gelegentliche Beobachtung von LAUTER und JENKE⁵ an einer afebrilen, bald zum Tode führenden Greisenpneumonie ließ keine Erhöhung des N-Minimums erkennen, aber die besonderen Verhältnisse gerade eines derartigen Falles lassen eine Verallgemeinerung nicht ohne weiteres zu. Auch hier müssen neue Beobachtungen einsetzen, für die gewisse Fälle von Sepsis lenta vielleicht ein gutes Studienobjekt abgeben.

¹ STRIECK u. WILSON: Zitiert auf S. 286.

² BIRK, W.: Zitiert auf S. 299.

³ FREUND u. GRAFE: Zitiert auf S. 279.

⁴ GRAFE: Münch. med. Wschr. 1920, 1081.

⁵ LAUTER u. JENKE: Dtsch. Arch. klin. Med. 146, 323 (1925).

Pharmakologie des Gesamtstoffwechsels.

Von

A. BORNSTEIN

Hamburg.

Zusammenfassende Darstellungen.

LOEWY, O.: Pharmakologie des Stoffwechsels. Nordens Handb. d. Path. d. Stoffw. 2. Berlin 1906. — LOEWY, Ad.: Der Einfluß chemischer Agentien auf den Erhaltungsumsatz. Oppenheimers Handb. d. Biochem. II. Aufl., 6, 192 (1923).

I. Nicht verbrennbare Gifte.

A. Grundumsatz.

Der normale Grundumsatz setzt sich zusammen aus dem Energiewechsel aller einzelnen Organe des Körpers. Diese Einzelorgane beeinflussen sich aber gegenseitig noch auf chemischem („hormonalem“) Wege und durch nervöse Regulationen. Eine Analyse der Giftwirkungen auf den Grundumsatz würde restlos erst geglückt sein, wenn wir von jedem einzelnen Gifte sagen könnten, zu welcher Komponente des Grundumsatzes es in Beziehung steht. Wenngleich wir von einer solchen Kenntnis noch sehr weit entfernt sind, soll hier doch versucht werden, diesem Einteilungsprinzip möglichst gerecht zu werden.

Beim Studium des Einflusses von Giften auf den Grundumsatz ist absolute Ruhe des Versuchsobjektes das erste Erfordernis, es sind daher die Beobachtungen am Menschen am höchsten zu bewerten, weil wir beim Menschen am leichtesten eine vorsätzliche Muskelruhe mehr oder weniger ausgesprochen erzielen können. Dem Menschen am nächsten steht der Hund; die übrigen Versuchstiere (Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte) sind völlig unbrauchbar, wenn sie nicht durch Narkotica wie Urethan ruhiggestellt sind. Sogar beim Menschen wird vieles vom augenblicklichen Zustande der Muskulatur und der nervösen Disposition abhängen.

1. Gifte, die den Blutfarbstoff zum O₂-Transport unfähig machen.

Bei diesen Giften findet man an Hunden die gleichen Veränderungen, wie wenn man O₂-arme Gasgemische atmen läßt. Durch leichte *Kohlenoxydvergiftung* wird der O₂-Verbrauch nicht geändert. Führt die CO-Vergiftung zu erheblicher Dyspnoe, so nimmt die Lungenventilation zu und es wächst entsprechend der O₂-Verbrauch; gleichzeitig steigt der R.-Q. als Zeichen der Überventilation¹. Wird aber wesentlich mehr als zwei Drittel des Blutfarbstoffes durch CO in Beschlag genommen, so wird nicht mehr genügend O₂ durch das Blut zu den Geweben geführt und der O₂-Verbrauch sinkt². Ein solcher Zustand ist allerdings nur

¹ BOCK: Inaug. Diss.: Kopenhagen 1895.

² DESPLATS: J. Anat. et Physiol. (1886).

kurze Zeit mit dem Leben des Tieres verträglich. Nach Aussetzen der CO-Atmung steigt der O₂-Verbrauch längere Zeit beträchtlich an; es werden offenbar noch eine Reihe von Oxydationsprozessen, die während der CO-Asphyxie nur unvollständig haben vor sich gehen können, während der darauffolgenden Zeit der Restitution zu Ende geführt. Analoge Oxydationssteigerungen findet man z. B. auch an überlebenden Organen, bei denen man die Blutversorgung durch Abklemmen der Arterie eine Zeitlang unterbrochen hatte, in der darauffolgenden Restitutionsphase¹.

In scheinbarem Gegensatz dazu fand WALTERS² an weniger geeigneten Versuchstieren (Ratten, Kanarienvögel) von vornherein ein Sinken des CO₂-Verbrauchs. Es besteht kein Zweifel, daß bei diesen beweglichen Tieren schon eine leichte Schläfrigkeit, die durch irgendein Gift hervorgerufen wird, den Stoffwechsel in ganz unkontrollierbarer Weise beträchtlich herabsetzen kann.

Schaltet man den Blutfarbstoff aus, indem man ihn durch Anilin in Met-Hb verwandelt, so bleibt ebenfalls der O₂-Verbrauch zunächst unverändert und sinkt dann später³.

2. Gifte, die die Oxydationsenergie der Zellen herabsetzen.

Blausäure. Die Wirkung der Blausäure ist durch die klassischen Untersuchungen GEPPERTS⁴ geklärt. Am Anfang der Vergiftung findet man eine Erhöhung des O₂-Verbrauchs um 20–30%, sie fällt zusammen mit einer Unruhe der Versuchstiere und ist durch vermehrte Muskelbewegungen erklärt. Trotz fortgesetzter Unruhe sinkt dann der O₂-Verbrauch um 20–50% unter die Norm und noch zur Zeit der Krämpfe ist der Stoffwechsel niedriger als der normale Grundumsatz. Gleichzeitig sinkt auch die CO₂-Produktion⁵.

Die Herabsetzung der Oxydationen findet sich nicht nur am ganzen Tier, sondern auch an allen isolierten Organen: rote Gänseblutkörperchen⁶, künstlich durchblutete Leber, Extremität⁷ usw. Dort kann es zu einem völligen Aufhören des O₂-Verbrauchs kommen, während andere Lebensfunktionen noch kurze Zeit weitergehen. In gleicher Weise werden einzellige Lebewesen beeinflusst. Es handelt sich also nicht um Ausschaltung eines bestimmten Organs, sondern um ein Sinken der Oxydationsenergie aller Zellen. WARBURG⁶ hält das ionisierte Eisen der Zelle für den Überträger des Sauerstoffs auf die organischen Brennstoffe und nimmt an, daß die Blausäure eine komplexe Verbindung mit dem Eisen eingeht; dadurch würde die Verbindung des O₂ mit den Brennstoffen verhindert. Wie Blausäure scheint auch Acetonitril⁸ und Malonsäuredinitril⁹ auf die Oxydationen zu wirken.

An roten Gänseblutkörperchen vermindern auch arsenige Säure¹⁰ den O₂-Verbrauch. WARBURG führt das ebenfalls auf Bindung des Eisens in der Zelle zurück. Im Gesamtorganismus wirkt As₂O₃ anders (s. später).

Schwefelwasserstoff setzt ebenfalls nach WARBURG⁶ den respiratorischen Stoffwechsel überlebender Organe dadurch herab, daß er das Zelleisen beschlagnahmt. Untersuchungen des Grundumsatzes sind nur von SIMONSON und

¹ BORNSTEIN u. GREMELS: Pflügers Arch. **220**, 474 (1928).

² WALTERS: Amer. J. Physiol. **80**, 140 (1927).

³ BORNSTEIN: unveröffentlichte Versuche.

⁴ GEPPERT: Über das Wesen der Blausäurevergiftung. Berlin 1889.

⁵ Vgl. auch MESSERBE: Pflügers Arch. **213**, 419 (1926).

⁶ WARBURG: Biochem. Z. **152**, 482 (1924).

⁷ Eigene Versuche.

⁸ STANICHEWSKI: Malys Jahresber. **38**, 553 (1908).

⁹ HEYMAN'S u. MASOIN: Arch. intern. Pharmacodyn. **3**, 131 (1897).

¹⁰ ONAKA: Hoppe-Seylers Z. **70**, 433 (1911).

RICHTER¹ am Menschen mit Schwefel, aus dem sich wohl schon im Darm H_2S bildet, ausgeführt worden. Sie gaben mehrere Wochen hindurch Schwefel, der in Alkohol gelöst war, in kleinen, steigenden Mengen. Es ergab sich ein Anstieg des Grundumsatzes, der nach einigen Tagen zurückging, und wieder zum Vorschein kam, wenn die Dosen vergrößert wurden.

3. Gifte, die die Oxydationsenergie der Zellen erhöhen.

Hierher scheinen in erster Linie die wirksamen jodhaltigen Substanzen der Schilddrüse zu gehören. Es handelt sich um die organischen Verbindungen des Jods, wie Jodothyrin, Thyreoglobulin, Thyraden, Thyroxin. Sie rufen beim normalen Individuum (Mensch, Hund, Ratte usw.) eine Erhöhung des Grundumsatzes hervor, der 10–20% der Norm beträgt. Beträchtlich größer ist die Wirkung bei Myxödemkranken². Bei diesen ist der Grundumsatz oft auf die Hälfte der Norm herabgesetzt und wird durch Schilddrüsensubstanz auf normale und übernormale Werte erhöht. Der Erfolg ist im Prinzip der gleiche, ob man Schilddrüsensubstanz, aus Schilddrüse dargestellte Jodeiweißkörper (Jodothyrin, Thyraden) oder die jodierte Aminosäure Thyroxin benutzt³. Nach REID HUNT⁴ ist die Wirkung proportional dem Jodgehalt der verschiedenen aus der Schilddrüse dargestellten Präparate, soweit es sich nicht um Präparate handelt, die durch Zusatz von Jodiden verfälscht sind.

Auf die Blutkörperchen der Gans ist Schilddrüsensubstanz nach P. ELLINGER⁵ ohne Einfluß. Dagegen soll sie nach ROHRER⁶ und REINWEIN und SINGER⁷ den O_2 -Verbrauch anderer überlebender Organe, z. B. von Gewebsschnitten der Leber, erhöhen. Danach ist ein Angriffspunkt an den Zellen selbst anzunehmen, wobei nur noch unerklärt ist, warum am ganzen Tier eine Wirkung sich erst nach Tagen geltend macht.

Man ist allgemein der Ansicht, daß durch das Hormon der Schilddrüse die Oxydationsvorgänge in allen Zellen ziemlich gleichmäßig erhöht werden. Insofern die Erregbarkeit der Muskulatur nach großen Gaben soweit zunimmt, daß es sogar zu Tremor kommen kann, spielt wohl in manchen Fällen außerdem eine besondere Erhöhung des Energieumsatzes in der Muskulatur, die über die allgemeine Stoffwechselsteigerung hinausgeht, eine gewisse Rolle⁸.

Nach LOEWY und Mitarbeiter⁹ kann man den Energieumsatz kastrierter Tiere durch Ovarialsubstanz erhöhen. Auch hier handelt es sich wohl um eine allgemeine Oxydationssteigerung.

4. Gifte, die die Drüsentätigkeit verändern.

Durch Pilocarpin wird der respiratorische Stoffwechsel bei Menschen und Tieren erhöht. Die Erhöhung ist nach BORNSTEIN und EL. MÜLLER¹⁰ verhältnis-

¹ SIMONSON u. RICHTER: Arch. f. exper. Path. **116**, 272 (1926).

² MAGNUS-LEVY: Z. klin. Med. **33**, 269 (1897); **52**, 201 (1904).

³ HAFNER: Klin. Wschr. **6**, 1932 (1927). — BOOTHBY, SANDEFORD u. SLOSSE: Arch. des Mal. Appar. digest. **17**, 481 (1927).

⁴ REID HUNT: Arch. int. Med. **35**, 671 (1925).

⁵ ELLINGER: Hoppe-Seylers Z. **119**, 11 (1922).

⁶ ROHRER: Biochem. Z. **145**, 154 (1924).

⁷ REINWEIN u. SINGER: Biochem. Z. **191**, 152 (1928).

⁸ Vgl. BORNSTEIN und HOLMS' Versuche an Basedowkranken. Z. exper. Med. **53**, 451 (1926).

⁹ LOEWY, A. u. S. KAMINER: Berl. klin. Wschr. **41**, (1916). Literatur bei LOEWY in Oppenheimers Handb. d. Biochem. **6**, 184 (1923).

¹⁰ BORNSTEIN u. EL. MÜLLER: Biochem. Z. **126**, 64 (1921). — ABELIN: Ebenda **129**, 39 (1922). — PAFILIAN u. TRAIAN: C. r. Soc. Biol. **94**, 158 (1926).

mäßig groß an normalen Individuen (bis 100% in toxischen Dosen beim Hunde, bis 25% in kleineren Dosen beim Menschen), kleiner jedoch (8,5%) nach FRANK und VOIT¹ am curarisierten Tiere. Den letzteren Anteil wird man insbesondere auf Drüsenarbeit, aber auch auf vermehrte Darmbewegungen zurückführen. Das Plus bei nicht curarisierten Individuen ist in erster Linie auf vermehrten Energieumsatz in der Muskulatur, auch auf gesteigerte Atemarbeit, in einzelnen Fällen auf Brechbewegungen zu beziehen. Ähnlich wirkt Cholin (ABELIN²).

Atropin ruft an curarisierten Hunden einen Abfall des O₂-Verbrauchs von etwa 4% hervor, der durch Ausfall der Sekretion von Speichel und Magensaft usw. geklärt scheint (KELEMEN³). Am gesunden Menschen soll Atropin einen Anstieg bewirken⁴, der von TU⁵ allerdings nicht gefunden wurde. Einen Anstieg des Grundumsatzes nach Phlorrhizininjektion finden BELAK⁶ und HARI und ASCODI⁷. Sie führen ihn auf vermehrte Sekretionsarbeit der Nieren zurück.

5. Gifte, die die Atemarbeit vermehren.

Läßt man CO₂ einatmen, so wird dadurch das Atemzentrum gereizt und die Lungenventilation nimmt beim Menschen von etwa 5 l in der Minute auf 10 bis 40 l zu. Gleichzeitig steigt der O₂-Verbrauch an, und zwar am Anfang langsam, später schneller. Für jeden Liter Mehrventilation nimmt der O₂-Verbrauch anfangs um etwa 1 ccm, bei größeren CO₂-Mengen um 5–10 ccm zu⁸. Man nimmt an, daß die CO₂-Konzentration von einigen Prozent der Inspirationsluft zugesetzt, sonst keinen Einfluß auf die Oxydationsprozesse hat, und führt die ganze Stoffwechselsteigerung durch CO₂ auf vermehrte Atemarbeit zurück.

Große, narkotische CO₂-Konzentrationen sollen nach älteren Angaben, die durch die Autorität PAUL BERTS⁹ gestützt werden, die Oxydationen herabsetzen. Neuerdings findet aber CAPELLE¹⁰ keine wesentliche Herabsetzung des Grundumsatzes durch CO₂-Narkose.

Eine große Reihe anderer Gifte vermehren ebenfalls die Lungenventilation und dadurch die Atemarbeit, wie Pilocarpin, Adrenalin, Kohlenoxyd u. a., doch werden durch sie noch andere Veränderungen des Grundumsatzes gesetzt, so daß diese Gifte an anderer Stelle zu besprechen sind.

6. Gifte, die den Stoffwechsel in der Muskulatur erhöhen.

Nach Adrenalin findet sich eine Steigerung des Grundumsatzes beim Menschen, Hund, Kaninchen, Ratte, Gans von 10–50%¹¹. Durch Steigerung der Lungenventilation ist die Atemarbeit erhöht, doch kann dadurch allein die Höhe des Grundumsatzes nicht erklärt werden. Am curarisierten Hunde findet sich diese Steigerung nicht¹². Ebenso fehlt sie an isolierten Organen (Gänseblut, Hundextremität)¹³. Adrenalin bewirkt in den gegebenen Dosen mehr oder

¹ FRANK u. VOIT: Z. Biol. **44**, (1902).

² ABELIN: Zitiert auf S. 303.

³ KELEMEN: Biochem. Z. **89**, 135 (1918).

⁴ HIGGINS u. MEANS: J. of Pharmacol. **7**, 1 (1915).

⁵ TU: Arch. f. exper. Path. **125**, 14 (1927). — Kaninchenversuche von GAJA u. CHAHOVIK: C. r. Soc. Biol. **94**, 689 (1926).

⁶ BELAK: Biochem. Z. **44**, 213 (1912).

⁷ HARI u. ASCODI: Biochem. Z. **87**, 176 (1918).

⁸ LILJESTRAND, G.: Skand. Arch. Physiol. **35**, 199 (1918).

⁹ BERT, P.: La pression barométrique. S. 1023. Paris 1878.

¹⁰ CAPELLE: Dtsch. med. Wschr. **1918**, Nr 26.

¹¹ BORNSTEIN: Biochem. Z. **114**, 157 (1921). — ERICHSON: Z. exper. Med. **50**, 637 (1926). — HITCHCOCK: Amer. J. Physiol. **69**, 271 (1924).

¹² HARI: Biochem. Z. **38**, 23 (1912).

¹³ BORNSTEIN: Arch. f. exper. Path. **127**, 63 (1927).

weniger starken Tremor. Wir müssen daraus schließen, daß durch Curare Vorgänge in der Muskulatur gelähmt werden, die eine entscheidende Rolle für den Eintritt der Steigerung des Energieumsatzes nach Adrenalin spielen.

Ephedrin, das auch sonst ähnlich wie Adrenalin wirkt, scheint nach TU^1 den Grundumsatz zu erhöhen; es liegen jedoch auch anderslautende Angaben in der Literatur vor².

Nach Strychnin findet sich häufig beim Menschen eine Erhöhung des Grundumsatzes um etwa. 20%³, manchmal fehlt sie auch. Sie ist zweifellos auf die erhöhte Reflexerregbarkeit und leichtes Zusammenschrecken der Patienten auf kleinste Reize zurückzuführen.

Bei anderen Krampfgiften (Picrotoxin, Santonin) sinkt im Gegensatz dazu nach $LICHT^4$ der O_2 -Verbrauch normaler Kaninchen; er bleibt jedoch nach Halsmarkdurchschneidung normal.

Cocain soll beim Menschen in nicht toxischen Dosen die CO_2 -Produktion um 15% herabsetzen (C. KOPZIEWSKI⁵).

Bei einer Reihe anderer Gifte, die die Erregbarkeit des Zentralnervensystems erhöhen, ist gleichfalls eine Steigerung des Grundumsatzes festgestellt worden.

So findet sich nach Lobelin neben einer Vermehrung der Lungenventilation eine Erhöhung des Grundumsatzes, die nur zum kleinen Teil auf veränderte Atemmechanik zurückzuführen ist. Ebenso wirkt Ephedrin, doch ist die Wirkung länger anhaltend⁶. Über Coffein lauten die Angaben verschieden; TU beobachtete keine deutliche Steigerung, ebensowenig BOOTHBY und ROWNTREE. Auch bei dem Campherpräparat Hexeton findet sich manchmal eine Erhöhung der Oxydation, manchmal bleibt sie aus. Im allgemeinen ist bei diesen Giften die Erhöhung des Grundumsatzes um so geringer, je mehr die Versuchsperson diszipliniert und an Respirationsversuche gewöhnt ist.

7. Gifte, die den Stoffwechsel in der Muskulatur herabsetzen.

Eine Reihe von Schlaf- und Beruhigungsmitteln setzen den Grundumsatz herab (AD. LOEWY, BORNSTEIN und HOLM⁷), so Chloralhydrat, Morphium, Codein, Bromkali. Ähnlich wirken auch Urethan und Chloreton⁷ sowie Äther⁸ und Amytal⁹, dagegen angeblich nicht das Äthylen¹⁰. Die Herabsetzung ist beim normalen, gut eingearbeiteten Menschen gering (4–11%) und kann gelegentlich ganz fehlen; bei Personen, die einen relativ hohen Grundumsatz haben, also wohl hohe Muskelspannungen aufweisen, ist die Herabsetzung größer (20–25%) und kann bei aufgeregten Basedowkranken mit stark erhöhtem Grundumsatz und Tremor noch höher werden. WARBURG hat gezeigt, daß an isolierten Organen (Blutkörperchen) durch Narkotica die Oxydationen herabgesetzt werden. Dazu sind aber 100- bis 1000mal größere Konzentrationen nötig als die beim Menschen üblichen. Die Herabsetzung des Grundumsatzes

¹ TU : Arch. f. exper. Path. **125**, 1 (1927).

² DUBIERRE: C. r. Soc. Biol. **97**, 1201 (1927).

³ BORNSTEIN u. HOLM: Z. exper. Med. **53**, 454 (1926). TU : Arch. f. exper. Path. **125**, 1 (1927).

⁴ $LICHT$: Arch. f. exper. Path. **121**, 320 (1927).

⁵ KOPZIEWSKI: Pflügers Arch. **163**, 247 (1916).

⁶ BORNSTEIN u. HOLM: Z. exper. Med. **53**, 452 (1926). GABBE: Ebenda **51**, 391 (1926) (Rattenversuche!).

⁷ TANGU u. VERZAR: Biochem. Z. **92**, 318 (1918).

⁸ KRUSE: J. of biol. Chem. **56**, 139 (1923).

⁹ DEUEL: J. of biol. Chem. **69**, 249 (1926).

¹⁰ BOUCKAERT: Arch. internat. Pharmacodyn. **31**, 159 (1925).

bei Mensch und Tier ist um so stärker, je mehr Muskelspannungen und Muskelbewegungen durch die Narkose ausgeschaltet werden.

Chronische Zufuhr von Morphinum führt nach HILDEBRANDT¹ bei Ratten im kachektischen Stadium zu einem erheblichen Anstieg des respiratorischen Stoffwechsels über die Norm. Ähnliches berichtet SCHÖN¹ für den Menschen.

Wenn Narkotica in toxischen Dosen die Körpertemperatur herabsetzen, kann eine weitere Senkung des Grundumsatzes stattfinden².

Im Prinzip gleichartig soll die Wirkung des Curare sein. Bei Tieren, die schwer zu absoluter Körperruhe zu erziehen sind, sinkt der Grundumsatz mehr oder weniger stark; bei gut dressierten Hunden soll er ganz oder fast ganz unverändert bleiben^{2, 3}.

Es läßt sich dabei in der Tat aus einigen Versuchen⁴ zeigen, daß die erhaltenen Werte in Höhe der Standardzahlen liegen, die SLOWZOFF⁵ gegeben hat. In anderen Versuchsreihen liegen die Werte an curarisierten Hunden, wie sich berechnen läßt, meist oberhalb der SLOWZOFFSchen Zahlen^{2, 6, 7}, so daß diese Frage als ungeklärt bezeichnet werden muß.

8. Gifte, die die Körpertemperatur erhöhen.

Der Anstieg der Körpertemperatur geht immer mit mehr oder weniger erheblichen Muskelbewegungen (Zittern, Schüttelfrost) einher. Ist die Temperatur auf einem höheren Niveau angelangt, so wird dadurch eine Beschleunigung der Oxydationsprozesse hervorgerufen. Durch diese beiden Faktoren wird die Stoffwechselsteigerung wenigstens teilweise erklärt, die nach temperatursteigernden Giften gefunden wird. So fand BERRAR⁸ starkes Ansteigen des Grundumsatzes bei Hunden unter dem Einfluß von Aloin unter gleichzeitigem Anstieg der Körpertemperatur, ISENSCHMID⁹ und ABELIN¹⁰ das gleiche bei Kaninchen und Ratten unter β -Tetrahydronaphthylamin.

9. Gifte, die die Körpertemperatur herabsetzen.

Im Fieber ist der respiratorische Stoffwechsel regelmäßig erhöht. Die typischen Fiebermittel Antipyrin und Pyramidon senken die Körpertemperatur und setzen den gesteigerten Stoffwechsel herab (RIETHUS¹¹, GESSLER¹²), doch wird dabei im allgemeinen der Normalwert nicht erreicht. Nur in kollapsmachenden Dosen sinkt der Grundumsatz unter die Norm. Beim normalen Menschen findet sich nur eine leichte Senkung (2–6%) des Grundumsatzes (LIEPELT¹³, GESSLER¹²), sie ist von gleicher Größenordnung wie die der Schlafmittel (siehe oben) und hängt wohl mit der leicht narkotischen Wirkung der Antipyretica zusammen.

Pyramidon senkt nach GESSLER in großen Dosen (0,7–2,5 g) den Grundumsatz auch dann, wenn er bei nicht fieberhaften Krankheiten gesteigert ist.

¹ HILDEBRANDT: Arch. f. exper. Path. **92**, 68 (1922). · · · SCHÖN: Ebenda **102**, 205 (1924).

² TANGL u. VERZAR: Biochem. Z. **92**, 318 (1918).

³ FRANK u. VOIT: Z. Biol. **42**, (1902); **43** (1902).

⁴ TANGL: Biochem. Z. **34**, 23 (1910).

⁵ SLOWZOFF: Pflügers Arch. **93**, (1903).

⁶ VERZAR: Biochem. Z. **34**, 55 (1910). ⁷ PLAUT: Z. Biol. **76**, 204 (1921).

⁸ BERRAR: Biochem. Z. **49**, 426.

⁹ ISENSCHMID: Arch. f. exper. Path. **85**, 296.

¹⁰ ABELIN: Biochem. Z. **129**, 39 (1922).

¹¹ RIETHUS: Arch. f. exper. Path. **44**, 237 (1900).

¹² GESSLER: Arch. f. exper. Path. **98**, 262 (1919).

¹³ LIEPELT: Arch. f. exper. Path. **43**, 158 (1899).

Auch hierbei mag die narkotisierende und analgesierende Wirkung des Pyramidons eine Rolle spielen.

Bei nicht fiebernden Kaninchen tritt durch Antipyrin häufig, aber nicht immer, eine Vermehrung der Wärmeabgabe ein, die durchaus der entspricht, die im Fieber durch Antipyretica hervorgerufen wird. Es sinkt dann aber die Körpertemperatur nicht, sondern es setzt eine kompensatorische Stoffwechselsteigerung ein, offenbar durch chemische Wärmeregulation (GOTTLIEB¹). Meerschweinchen verhalten sich etwa wie der Mensch (STÜHLINGER²).

Chinin erhöht an sich bei nicht fiebernden Menschen den Grundumsatz³, wobei vermehrtes Atemvolumen und Intoxikationserscheinungen (Kältegefühl usw.) eine Rolle spielen. Am fiebernden Menschen sinkt die Körpertemperatur, wenn auch nicht so intensiv wie bei den Mitteln der Antipyringruppe, dementsprechend ist auch eine die Oxydationen herabsetzende Komponente in der Chininwirkung. Es resultiert darauf manchmal eine Erhöhung, manchmal eine Herabsetzung des Grundumsatzes beim fiebernden Menschen.

Die verbreitete Ansicht, daß Chinin als Protoplasmagift die Oxydationsvorgänge herabsetzt, trifft für den Grundumsatz des ruhenden Menschen in den üblichen therapeutischen Dosen und auch in toxischen Dosen nicht zu, vielleicht in mäßigem Grade bei Kaninchen; ferner in toxischen Konzentrationen an überlebenden Organen (z. B. Gänseblut).

Ähnlich wie Chinin steigert Salicylsäure da, wo sie nicht antipyretisch wirkt, den Grundumsatz⁴. Die Entfieberung nach Eingabe antipyretisch wirkender Mittel beruht übrigens nicht auf den beschriebenen Veränderungen der Oxydationsprozesse, sondern auf der Lähmung des Wärmecentrums.

Pikrotoxin senkt im Tierversuch die normale und erhöhte Körpertemperatur. Die Erscheinung ist nach HARNACK⁵ von einer Herabsetzung der Wärmeproduktion begleitet.

10. Gifte, die aus anderen Gründen den Grundumsatz verändern.

Bei den jetzt zu besprechenden Giften ist eine Analyse der Wirkung noch nicht durchgeführt. Es kann daher nur das Tatsachenmaterial zusammengestellt werden.

Bei der Säurevergiftung sinkt der Umsatz, wie schon aus alten Versuchen LEHMANN⁶ hervorgeht, die von CHVOSTEK und LEIMDÖRFER⁷ bestätigt wurden. Hierbei sinkt gleichzeitig die Körpertemperatur, so daß man darin die Ursache der Stoffwechselwirkung sehen könnte. In den Versuchen von AD. LÖWY und MÜNZER⁸ wurde die Temperatur konstant gehalten; auch bei dieser Versuchsanordnung sank der Gaswechsel mit HCl vergifteter Kaninchen um fast die Hälfte. Es handelt sich also um eine schwere Störung der Gewebsatmung; ob sie direkt durch die Säure bedingt ist, oder als Kollapssymptom aufzufassen ist, könnte diskutiert werden. Auch bei anderen Giften (z. B. Curare, TANGEL und VERZAR⁹) nimmt der O₂-Verbrauch ab, wenn der Blutdruck stark sinkt. Zufuhr kleinerer Säuremengen beim Menschen scheint den Grundumsatz zu erhöhen¹⁰. Von Alkalien bewirkt Natriumbicarbonat in kleinen Dosen beim Menschen manchmal keine Änderung des Grundumsatzes, in anderen Fällen eine mäßige Steigerung¹⁰. Wie Natriumbicarbonat verhält sich Natriumacetat, das ja vom

¹ GOTTLIEB: Arch. f. exper. Path. **28**, 167 (1891).

² STÜHLINGER: Arch. f. exper. Path. **43** (1899).

³ HARDIKAR: J. of Pharmacol. **25**, 175 (1925). Dort ausführliche Literatur.

⁴ STÜHLINGER: Arch. f. exper. Path. **43**, (1899); vgl. auch Arch. f. exper. Path. **75**, 10 (1913).

⁵ HARNACK: Arch. f. exper. Path. **45**, 443 (1901).

⁶ LEHMANN: Tagebl. d. Naturforscherversammlung 1884.

⁷ LEIMDÖRFER: Biochem. Z. **59**, 451 (1913).

⁸ LÖWY u. MÜNZER: Biochem. Z. **134**, 437 (1923).

⁹ Siehe TANGEL u. VERZAR: Zitiert auf S. 306.

¹⁰ WALDBOTT: Dtsch. Arch. klin. Med. **143**, 325 (1924).

Körper zu Carbonat verbrannt wird¹. Natriumcarbonat, in mittleren Dosen längere Zeit gegeben, bewirkt beim Hunde nach AD. LOEWY eine beträchtliche Steigerung des Grundumsatzes, der nach Aussetzen der Soda nur langsam zur Norm zurückkehrte. Ebenso wirkt NaHCO_3 intravenös bei urethanisierten Kaninchen². Bei sehr viel größeren, einmaligen, intravenösen Dosen findet LEIMDÖRFER am Kaninchen einen Abfall des Grundumsatzes, ebenso nach dem alkalisch reagierenden Na_3PO_4 . Es handelt sich hierbei offenbar um schwer toxische, an Kollaps grenzende Zustände.

Ähnlich steigernd auf den Nüchternstoffwechsel des Hundes wirkt der schwach alkalisch reagierende Borax (LOEWY³). Beim im PETTENKOFERSchen Apparat ruhenden Menschen, der eine entsprechende Ernährung erhält, ist der Gas- und Kraftwechsel nach den Versuchen RUBNERS ebenfalls erheblich gesteigert (5–38%).

Von den Neutralsalzen waren in den Versuchen von LOEWY⁴ Kochsalz und Salpeter innerlich unwirksam. Intravenös ruft kontinuierlicher Einlauf physiologischer NaCl-Lösung bei Kaninchen eine Steigerung des respiratorischen Stoffwechsels hervor; bei stärkeren Konzentrationen sinkt nach HENRIQUES⁵ der Stoffwechsel bald, wie HENRIQUES annimmt, wegen einer Giftwirkung auf die Zellen, die mit dem hohen osmotischen Druck in Zusammenhang gebracht wird. Dagegen findet WALDBOTT⁶ eine Erhöhung des Gaswechsels nach NaCl. Auch an überlebenden Hundextremitäten findet sich eine Steigerung nach Injektion hypertotonischer NaCl-Lösung⁷. Im gleichen Sinne führt BÜRGER⁸ die Stoffwechselsteigerung nach Injektion konzentrierter Zuckerlösungen zum größten Teil auf deren Hypertonie zurück.

Über die Wirkung des *Ammoniumchlorids* liegen Versuche an Tieren von GRAFE⁹ vor bei subcutaner, und an Menschen bei innerlicher Verabreichung. GRAFE fand in beiden Fällen einen deutlichen Anstieg des Grundumsatzes.

Nach HÄNDEL¹⁰, der Versuche an Ratten anstellte, und nach ASADA¹¹, der an Hunden arbeitete, sind die Salze der Nahrung von Einfluß auf den Grundumsatz. Gibt man wachsenden Tieren als Nahrungssalz nur NaCl, so nimmt das Körpergewicht ab. Zunächst steigt der Grundumsatz, nach einer Woche sinkt er, und zwar schneller als das Körpergewicht. Dieses Sinken läßt sich durch KCl-Zulage verhindern, durch CaCl_2 verstärken. In Übereinstimmung damit stehen Angaben von PEDOTTI¹², daß bei Ca-armer Ernährung der Grundumsatz von Ratten sinkt.

Phosphat- und Eisenzulage waren in den Versuchen HÄNDELS ohne Einfluß.

Bei Kaninchen fand HENRIQUES¹³ bei intravenöser Dauerinfusion von *Natriumnitrat* und *Natriumsulfat* eine geringe, aber meist deutlich ausgeprägte Hemmung der Oxydationsvorgänge. Innerlich genommen ist Natriumnitrat ohne Einfluß (LOEWY¹⁴).

Über die Wirkung von Abführmitteln lauten die Angaben verschieden. Nach LOEWY¹ steigert Natriumsulfat den Gaswechsel bis zu 30% (Darmarbeit?)

¹ Eigene, unveröffentlichte Versuche; s. auch LOEWY: Pflügers Arch. **43**.

² RÄDER: Biochem. Z. **69**, 257 (1914).

³ LOEWY: Arch. Anat. u. Physiol. **1903**, 6.

⁴ LOEWY: Pflügers Arch. **43**.

⁵ HENRIQUES: Biochem. Z. **74**, 185 (1916).

⁶ WALDBOTT: Zitiert auf S. 307.

⁷ Unveröffentlichte Versuche.

⁸ BÜRGER: Biochem. Z. **124**, 1 (1921).

⁹ GRAFE: Virchows Arch. **118**, 1 (1916).

¹⁰ HÄNDEL: Biochem. Z. **146**, 420 (1924).

¹¹ ASADA: Biochem. Z. **140**, 326 (1923).

¹² PEDOTTI: Biochem. Z. **123**, 272 (1921).

¹³ HENRIQUES: Biochem. Z. **74**, 185 (1916).

¹⁴ LOEWY: Pflügers Arch. **43** (1888).

Unruhe infolge Stuhldrang!), nach BENEDICT und EMMES¹ ist Agar ohne Einfluß.

Bei normalen Menschen und bei Myxödemkranken rufen *Jodide* in den therapeutisch üblichen Dosen, wie schon MAGNUS-LEVY² fand, keine Veränderung des Grundumsatzes hervor. Dagegen kann bei Personen, die an Vergrößerung der Schilddrüse leiden, eine Steigerung eintreten³. Das ist wohl mit der Tatsache in Zusammenhang zu bringen, daß bei solchen Kranken KJ leicht auch andere Symptome der Basedowschen Krankheit hervorruft resp. verstärkt.

Gibt man jedoch bei Basedowkranken sehr kleine Jodmengen (einige Milligramm), so kann dadurch klinisch eine weitgehende Besserung der Krankheit erzielt werden. In solchen Fällen fanden LOEWY und ZONDEK⁴, daß der krankhaft gesteigerte Grundumsatz abnahm und fast zur Norm zurückkehrte. Nach HILDEBRANDT⁵ tritt die gleiche Wirkung auch bei Thyradenratten auf, ferner aber auch bei solchen, die nicht mit Schilddrüsensubstanz gefüttert waren. Danach liegt möglicherweise eine allgemeine Stoffwechselwirkung vor. Auf etwas größere Joddosen reagieren überempfindliche Personen häufig mit Anstieg des O₂-Verbrauchs⁶.

Intravenöse Dauerinfusion hypertonischer Lösungen von NaJ, NaBr und LiCl ruft bei urethanisierten Kaninchen ein Sinken des O₂-Verbrauchs um etwa 10% hervor (HENRIQUES⁷).

Über die Wirkung von *Schwermetallen* ist wenig bekannt. Sublimat in kleinen Dosen änderte in den Versuchen SCHRÖDERS⁸ den Stoffwechsel von Kaninchen nicht. Nach Ferrinatriumtartrat beobachtete NISHIURA⁹ bei Ratten teils Erhöhung, teils Herabsetzung des Grundumsatzes, deren Erklärung schwierig ist. Nach LENGFELDT¹⁰ bewirkt kolloidales Eisenhydroxyd bei intravenöser Injektion einen Anstieg von etwa 10%, der im wesentlichen auf Rechnung der N₂-freien Stoffe kommt. Große Eisengaben (z. B. 2 g Fe per os) ändern den Grundumsatz nicht (NONNENBRUCH¹¹). Aber auch andere kolloidale Lösungen (Eiweiß, Serum usw.) können ähnlich wirken¹².

Radioaktive Substanzen (Thorium X, Radiothorium) erhöhen im allgemeinen den Stoffwechsel, wie verschiedene Untersucher, z. B. MIYADERA¹³, fanden.

Vielfach diskutiert wurde die Wirkung von *Arsen* und *Phosphor* auf die Oxydationsprozesse, die früher vielfach als der Blausäure analog aufgefaßt wurden.

Nach BORNSTEIN und PROST¹⁴ haben Arsenikalien (arsenige Säure, Arsamon, Atoxyl) in therapeutischen Dosen keinen Einfluß auf den Grundumsatz normaler und kranker Menschen, falls deren Grundumsatz nicht pathologisch verändert

¹ BENEDICT u. EMMES: Amer. J. Physiol. **30**, 437 (1912).

² MAGNUS-LEVY: Z. klin. Med. **33**, 269 (1897).

³ SNELL, FORD u. ROWNTREE: J. amer. med. Assoc. **75**, 515 (1920).

⁴ LOEWY, A. u. ZONDEK: Dtsch. med. Wschr. **1921**, 1387.

⁵ HILDEBRANDT: Ther. Gegenw. **63**, 363 (1922).

⁶ LIEBESNY: Wien. klin. Wschr. **37**, 494 (1924).

⁷ HENRIQUES: Biochem. Z. **74**, 185 (1916).

⁸ SCHRÖDER: Inaug.-Diss. Würzburg 1893.

⁹ NISHIURA: Arch. f. exper. Path. **102**, 320 (1924).

¹⁰ LENGFELDT: J. of biol. Chem. **47**, 357 (1921).

¹¹ NONNENBRUCH: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1926**, 332.

¹² PENETTI: Z. exper. Med. **57**, 584 (1927).

¹³ MIYADERA: Dtsch. med. Wschr. **48**, 252 (1922); dagegen sehen BOOTHBY und ROWNTREE (zuletzt auf S. 310) keinen Einfluß von Radiumwasser (kleinen Dosen!).

¹⁴ BORNSTEIN u. PROST: Arch. f. Dermat. **1921**.

ist. Ebenso verhalten sich Hunde. Der durch Schilddrüsenfütterung oder Basedowkrankheit gesteigerte Grundumsatz kann aber nach übereinstimmenden Befunden aller Beobachter durch Arsen herabgesetzt werden (KOWITZ¹, LIEBESNY und VOGEL², HILDEBRANDT und NISHIURA³, BORNSTEIN und HOLM⁴). Bei subakuter Arsenvergiftung fanden BORNSTEIN und PROST⁵ kurz vor dem Tode ein Ansteigen der Oxydationen, das nur zum Teil durch vermehrte Lungenventilation erklärt wird.

Ähnlich wie Arsen wirkt Phosphor. Bei kleinen Dosen tritt eine Änderung nicht ein, große Dosen bewirken eine Steigerung des Gaswechsels, wie HIRZ⁶ an Kaninchen zeigte. In der Agonie und bei schwer toxischen Zuständen kann es auch zu Senkung kommen. Bei durch Schilddrüsensubstanz gesteigertem Grundumsatz finden HILDEBRANDT und NISHIURA⁷ bei Ratten regelmäßig ein Sinken des O₂-Verbrauchs nach mäßigen P-Gaben.

Anscheinend wird durch Phosphor und Arsen eine Umstimmung des Organismus in der Art hervorgerufen, daß er nicht mehr, wie der normale, auf Schilddrüsenfütterung oder Hyperfunktion der Schilddrüse mit einer Oxydationssteigerung reagiert. Es liegen allerdings auch noch andere Erklärungsmöglichkeiten der beobachteten Tatsachen vor.

Die Wirkung einiger proteinogener Amine untersuchte ABELIN⁸ an Ratten und schilddrüsenlosen Hunden. Er fand sehr starke und anhaltende Steigerungen des O₂-Verbrauchs nach Phenyläthylamin und Tyramin. LOEWY und ZONDEK⁹ konnten diese Resultate an Myxödemkranken nicht bestätigen, doch war die Dosierung wohl eine andere. Für Histamin gibt JAHN¹⁰ am Menschen eine Stoffwechselsteigerung an.

Intravenöse Injektion von Wittepepton rief in den Versuchen KELEMENS¹¹ fast immer eine Herabsetzung des O-Verbrauchs bei Hunden hervor. Eine Anzahl weiterer Medikamente, namentlich organischer Natur, sind von BOOTHBY und ROWNTREE¹² untersucht worden, ohne daß sich eine Wirkung zeigte.

B. Respiratorischer Quotient.

Ändert sich unter dem Einfluß von Giften der respiratorische Quotient, so kann das verschiedene Gründe haben, deren wichtigste sind:

a) Veränderte Lungenventilation. Nimmt die Lungenventilation zu, ohne daß im gleichen Maße die Verbrennungen zunehmen, so muß die CO₂-Spannung in den Lungenalveolen abnehmen. Es dunstet mehr CO₂ von den Lungen ab, als im Organismus gebildet wird, und der respiratorische Quotient CO₂:O₂ muß ansteigen, manchmal weit über den Wert 1,0 heraus. In gleicher Art muß der respiratorische Quotient sinken, wenn die Lungenventilation abnimmt.

¹ KOWITZ: Z. exper. Med. **34**, 457 (1923).

² LIEBESNY u. VOGEL: Klin. Wschr. **1923**, 689.

³ HILDEBRANDT u. NISHIURA: Arch. f. exper. Path. **101**, 161 (1924).

⁴ BORNSTEIN u. HOLM: Z. exper. Med. **53**, 451 (1926).

⁵ BORNSTEIN u. PROST: Zitiert auf S. 309; vgl. auch NISHIURA: Arch. f. exper. Path. **101**, 152 (1924).

⁶ HIRZ: Z. Biol. **60**, 187 (1913). CHAHOVITCH: C. R. Soc. Biol. **94**, 692 (1926) findet an Ratten allerdings einen Abfall des Grundumsatzes.

⁷ HILDEBRANDT u. NISHIURA: Arch. f. exper. Path. **101**, 161 (1924).

⁸ ABELIN: Biochem. Z. **101**, 197 (1920). GABBE: Z. exper. Med. **51**, 447 (1926).

⁹ LOEWY u. ZONDEK: Zitiert auf S. 309.

¹⁰ JAHN: Dtsch. Arch. klin. Med. **159**, 354 (1928).

¹¹ KELEMENS: Biochem. Z. **136**, 154 (1923).

¹² BOOTHBY u. ROWNTREE: J. of Pharmacol. **21**, 198 (1923); **22**, 99 (1923) (z. B. Salicyl- und Morphiumderivate, Coffein, Theobromin, Benzylbenzoat, NaBr).

b) Veränderte Alkaleszenz des Blutes. Wird z. B. unter dem Einfluß eines Giftes viel Säure im Gewebe gebildet, so muß durch diese Säure die CO_2 des Blutes aus ihrer Bindung an die Alkalien verdrängt werden; die über-schüssige CO_2 wird durch die Lungen ausgeschieden; der respiratorische Quotient muß ansteigen. Umgekehrt muß der respiratorische Quotient sinken, wenn die Alkaleszenz des Blutes zunimmt.

c) Qualitative Veränderungen der Verbrennung. Ein Gift kann das Verhältnis der Verbrennung der verschiedenen Nährstoffe ändern und dadurch den respiratorischen Quotienten erhöhen, indem es die Verbrennung von KH begünstigt, oder senken durch Begünstigung der Fettverbrennung. Wenn gleichzeitig durch das Gift eine Bildung von Zucker aus Fett angeregt wird, so könnte der R.-Q. sogar wesentlich unter den Wert 0,7 abfallen.

Welcher der verschiedenen Gründe zur Änderung des R.-Q. im Einzelfall vorliegt, kann man ohne weitere Analyse schwer sagen. Eine solche Analyse liegt nur in den seltensten Fällen vor. So sind die meisten Angaben in der Literatur über den Einfluß von Giften auf den R.-Q. wertlos.

1. Gifte, die durch Änderung der Lungenventilation den R.-Q. beeinflussen.

Wenn man in der Literatur auf Angaben stößt, aus denen hervorgeht, daß durch ein Gift der Grundumsatz nicht wesentlich beeinflußt wird, aber deutlich Lungenventilation und R.-Q. sich in einer Reihe von Versuchen gleichsinnig ändern, so ist mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß die Änderung des R.-Q. ganz oder teilweise durch die veränderte Ventilation bedingt ist.

So berechne ich aus den Protokollen LIEPELT'S¹ über Chininwirkung (Versuch an KREHL, Mittel einer Versuchsreihe):

ohne Chinin-Ventilation:	6,0231	R.-Q.: 0,75
mit „	5,3021	R.-Q.: 0,70

ähnlich in anderen Versuchsreihen des Verfassers an anderen Versuchspersonen.

Eine mäßige willkürliche Überventilation kann stundenlang den R.-Q. erhöhen², so daß auch eine recht lange anhaltende Änderung des R.-Q. nach Giften sich so erklären läßt.

Besonders schwierig sind die Verhältnisse zu beurteilen, wenn gleichzeitig der Grundumsatz sich ändert. Nimmt z. B. unter dem Einfluß eines Giftes der O_2 -Verbrauch zu, so muß auch entsprechend mehr CO_2 gebildet werden. Hierdurch wird eine vermehrte Lungenventilation hervorgerufen. Nimmt nun der R.-Q. gleichfalls zu, so erhebt sich die Frage, ob die Zunahme der Lungenventilation nur so groß ist, als der vermehrten CO_2 -Bildung in den Geweben entspricht, oder ob sie größer ist und also der R.-Q. noch durch vermehrte CO_2 -Abdunstung verändert ist.

Ein Beispiel für diesen Fall bietet das *Adrenalin*, das von BORNSTEIN³ und namentlich gründlich von ERICHSON⁴ untersucht ist. Adrenalin vermehrt die Lungenventilation sehr stark, um 100% und mehr in den ersten Minuten nach der Injektion; es ruft gleichzeitig eine Vermehrung der Oxydationen hervor, ferner öfters eine leichte Säuerung des Blutes und eine Erhöhung des respiratorischen Quotienten in den ersten Minuten nach der Injektion. Durch schnell einander folgende Versuche am ZUNTZ-GEPPERTSchen Apparat bei gleichzeitiger Bestimmung der alveolaren CO_2 , der CO_2 -Kapazität des Blutes, p_{H} des Urins

¹ LIEPELT: Arch. f. exper. Path. **43** (1900).

² Unveröffentlichte Versuche.

³ BORNSTEIN: Biochem. Z. **114**, 157 (1920).

⁴ ERICHSON: Z. exper. Med. **50**, 637 (1926).

Vgl. auch SOSKIN, Amer. J. Physiol.

und des Blutzuckers konnte gezeigt werden, daß der hohe R.-Q. nicht auf einer Verbrennung von Zucker beruht (der ja durch Adrenalin ins Blut geworfen wird), auch nicht auf einer Acidose, sondern auf Vermehrung der Lungenventilation.

2. Gifte, die durch Änderung der Alkaleszenz des Blutes den R.-Q. beeinflussen.

Es liegt eine Angabe von LEIMDÖRFER¹ vor, daß durch *Säuren* der R.-Q. erhöht wird. Im allgemeinen wird jedoch durch Säuren und Alkalien der R.-Q. wechselnd beeinflusst. Es scheint, daß Säuren die Verbrennung der Kohlehydrate herabsetzen, Alkalien fördern können und so die verschiedenen Faktoren, die auf den R.-Q. wirken, sich gegenseitig aufheben können².

3. Gifte, die durch Änderung der Verbrennungen den R.-Q. beeinflussen.

HILDEBRANDT³ fand nach chronischer Zufuhr von *Morphium* bei Ratten eine Erhöhung des respiratorischen Quotienten. Da es sich um einen chronischen Zustand handelt, bei dem die Wirkungen etwa vermehrter CO₂-Abdunstung durch die Lungen schon beendet sein müssen, erscheint der Schluß HILDEBRANDTS, daß eine primäre Steigerung der Kohlehydratverbrennung vorliegt, berechtigt.

Gifte, die den Blutzucker erhöhen, wie Adrenalin, einmalige Morphinumgaben, rufen dann, wenn der Blutzucker auf der Höhe ist, nicht etwa eine vermehrte Kohlehydratverbrennung hervor; der respiratorische Quotient sinkt vielmehr, nachdem die Erhöhung durch Ventilationssteigerung abgeklungen ist, und scheint auf eine Zurückdrängung des Zuckers aus den Verbrennungen hinzudeuten (BORNSTEIN⁴, ERICHSON⁵).

Durch *Phlorrhizin* wird sämtliches verfügbare Kohlehydrat durch den Urin ausgeschieden, die Verbrennungen müssen also von Eiweiß und Fett bestritten werden und der respiratorische Quotient muß sinken. Bei noch weiter fortschreitender Phlorrhizinwirkung wird der im Urin ausgeschiedene Zucker durch Zuckerneubildung aus Eiweiß (und vielleicht auch aus Fett) ersetzt, der neugebildete Zucker wird sehr bald wieder im Urin ausgeschieden, und es gelangt ein Rest des Eiweißmoleküls (und Fettmoleküls?) zur Verbrennung, aus dem Zucker mit dem R.-Q. = 1,0 abgespalten ist; dies Restmolekül muß dann mit besonders niedrigem R.-Q. verbrennen. Tatsächlich findet man in diesen Fällen auch respiratorische Quotienten weit unter 0,7⁶.

Nach BORNSTEIN und ELIS. MÜLLER⁷ tritt nach *Pilocarpin* eine sehr schnell vorübergehende Erhöhung des R.-Q. auf, die auf vermehrte Kohlehydratverbrennung zurückgeführt wird; doch bedarf dieser Punkt noch einer genauen Analyse.

C. Zufuhr von Nahrungsmitteln.

Die Stoffwechseländerungen, die nach Zufuhr von Nahrungsmitteln auftreten, bleiben dann aus oder sind gering, wenn unter dem Einfluß eines Giftes die Motilität des Magens herabgesetzt ist. Es gelangt dann die Nahrung

¹ LEIMDÖRFER: Biochem. Z. **59**, 451 (1913).

² LEHMANN: Tagebl. d. Magdeb. Naturforscherversammlung 1884.

³ HILDEBRANDT: Arch. f. exper. Path. **92**, 68 (1922).

⁴ BORNSTEIN: Zitiert auf S. 304. ⁵ ERICHSON: Zitiert auf S. 304.

⁶ Siehe z. B. HORNE-MANN: Z. exp. Med. **37**, 56 (1923).

⁷ BORNSTEIN u. EL. MÜLLER: Biochem. Z. **126**, 69 (1921).

verspätet ins Duodenum, wird also langsamer als sonst resorbiert und hat nicht den gewohnten Effekt.

Ein Beispiel eines solchen Giftes ist das *Morphium*. Injiziert man einem Menschen Morphin in therapeutischen Dosen, so kommt es zu einem Krampf des Sphincter antri pylori; verabfolgt man dann Traubenzucker, so bleibt der Zucker viele Stunden im Magen liegen, es kommt zu keinem Anstieg des Blutzuckers und dementsprechend zeigt der Respirationsversuch eine wesentlich verzögerte Verbrennung an (HOLM¹). Gibt man jedoch den Zucker durch eine Duodenalsonde, so zeigt sich eine normale Kohlehydratverbrennung. Ebenso bleibt an morphinisierten Hunden die spezifisch-dynamische Wirkung des Fleisches aus; führt man hingegen das Fleisch einem morphinisierten Hunde durch eine Duodenalfistel zu, so ist die spezifisch-dynamische Wirkung so groß wie bei einem normalen Hunde (VÖLKER²).

Füttert man Ratten und Hunde mit *Schilddrüsensubstanz* resp. Thyreoidintabletten, so tritt eine deutliche Erhöhung der spezifisch-dynamischen Fleischwirkung auf das Mehrfache des Normalen ein (ABELIN³, VÖLKER⁴). Auch bei gleichzeitiger, chronischer Verabfolgung von Thyramin und Phenyläthylamin findet ABELIN³ eine Steigerung der spezifisch-dynamischen Wirkung, die oft erst nach Wochen eintritt. Auch Adrenalin soll die spezifisch-dynamische Wirkung steigern.

Nach HIRZ⁵ ist bei der Phosphorvergiftung der Einfluß von Öl- und Zuckerfütterung auf den respiratorischen Stoffwechsel nicht verändert.

Durch *Phlorrhizin* wird die Verbrennung der Kohlehydrate der Nahrung weitgehend zurückgedrängt: offenbar muß der im Urin ausgeschiedene Zucker, der aus Depot-Kohlehydrat stammt, zunächst wieder ersetzt werden, so daß nur wenig Kohlehydrat für die Verbrennung zur Verfügung steht. Demgemäß bewirkt Zufuhr von Traubenzucker oder Fruchtzucker keine oder nur eine geringe Erhöhung des respiratorischen Quotienten⁶.

D. Eiweißstoffwechsel.

Ungeheuer groß ist das pharmakologische Material, das sich über Eiweißstoffwechsel und N-Bilanz seit mehr als 50 Jahren angesammelt hat. Die einzelnen Arbeiten sind in ihrem Werte sehr verschieden und widersprechen sich sehr häufig. Es ist daher unmöglich, es auch nur einigermaßen vollständig zu bringen. Die alte Literatur ist übrigens in ausgezeichneter Weise kritisch von O. LOEWI⁷ zusammengestellt worden, so daß in vielen Punkten auf dessen Darstellung verwiesen werden kann.

Findet man, daß durch irgendein Gift der Eiweißstoffwechsel verändert ist, so kann das verschiedene Ursachen haben. Im Gegensatz zum Fett- und Kohlehydratstoffwechsel hat ja der Eiweißumsatz außer der energetischen noch eine stoffliche Komponente. Sie wird bekanntlich repräsentiert durch die Eiweißzersetzung, die noch eintritt, wenn dem Körper eine reine Kohlehydratnahrung angeboten wird; die N-Ausscheidung im Urin stellt sich dann bald auf ein Minimum ein. Die unter diesen Bedingungen ausgeschiedene N-Menge bezeichnen wir als minimale N-Scheidung.

¹ HOLM: Z. exper. Med. **37**, 81 (1923). ² VÖLKER: Biochem. Z. **174**, 55 (1926).

³ ABELIN: Biochem. Z. **131**, 272 (1923). ⁴ VÖLKER: Unveröffentlichte Versuche.

⁵ HIRZ: Z. Biol. **60**, 187 (1913).

⁶ HORNEBACH: Zitiert auf S. 312. Eine ähnlich geringe Erhöhung findet auch WIERZUCHOWSKI: J. of biol. Chem. **68**, 385 (1928) und WILSON: Amer. J. Physiol. **74**, 39 (1927).

⁷ LOEWI: in Nordens Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels **2** (1906).

Ein Gift kann daher angreifen:

1. an der stofflichen Komponente, der minimalen N-Ausscheidung.
2. an der energetischen Komponente.

Dabei sind noch zwei weitere Möglichkeiten vorhanden:

a) quantitative Störung: der Gesamtstoffwechsel kann erhöht oder herabgesetzt sein: dementsprechend steigt oder sinkt der Eiweißumsatz in dem Verhältnis, in dem Eiweiß an den gesamten Verbrennungen beteiligt ist. Oder das Gift verhindert die Verwendung N-freier Brennstoffe, insbesondere der Kohlehydrate; dann treten vicariierend größere Mengen Eiweiß in die Verbrennung ein;

b) qualitative Störung: der Gesamtstoffwechsel ist nicht oder jedenfalls nicht entscheidend verändert. Der Abbau der Eiweißkörper geht aber abnorme Bahnen (z. B. dadurch, daß ein Teil des Eiweißes nur bis zu den Aminosäuren abgebaut wird), für die gleiche energetische Leistung wird also eine größere Eiweißmenge als normal gebraucht. Dabei braucht der pathologische Eiweißabbau durchaus nicht immer die Prozesse mit ergriffen zu haben, die an der stofflichen Komponente des Eiweißumsatzes beteiligt sind; die minimale N-Ausscheidung kann also innerhalb normaler Grenzen schwanken.

Welcher dieser verschiedenen Gruppen ein Pharmakon angehört, ist erst bei einer verschwindend kleinen Anzahl bekannt. Es ist daher unmöglich, eine Klassifikation vorzunehmen, und die einzelnen Gifte lassen sich nur kasuistisch besprechen.

Einige Fehlerquellen bedürfen noch der Erwähnung, weil durch sie der Wert mancher älterer und neuerer Arbeiten beeinträchtigt wird. Bei vielen Versuchen nehmen die Verfasser zu Unrecht an, daß sie von einem Zustande des N-Gleichgewichts ausgehen. In anderen Fällen sind N-haltige Medikamente gegeben worden, bei denen nicht bekannt ist, ob sie in der Versuchszeit ganz oder teilweise im Urin ausgeschieden sind. In anderen Fällen wirkt ein Medikament diuretisch; bei jeder Diurese wird, wie namentlich R. O. NEUMANN gezeigt hat, mit dem Urin Stickstoff ausgeschwemmt, der nicht während der Versuchsperiode aus Eiweiß entstanden ist. Umgekehrt ist jede antidiuretische Wirkung von einer Retention N-haltiger Schlacken begleitet.

1. Säuren und Alkalien.

Säuren haben nach älteren Angaben auf die Stickstoffausscheidung des im Stoffwechselgleichgewicht befindlichen Hundes oder Menschen keinen Einfluß oder rufen eine nur geringe Erhöhung des Urinstickstoffes hervor, die manchmal von einer erhöhten Diurese begleitet ist¹.

Neuerdings gibt RAGNAR BERG² an, daß man immer eine Erhöhung des Eiweißumsatzes von etwa 5% findet, wenn man von einer basenreichen zu einer säurereichen Kost übergeht. Selbst kleine Säuremengen sollen so wirken: durch größere werde der Eiweißzerfall nicht weiter gesteigert. Die Versuche BERGS sind vielfach nachgeprüft, aber nicht bestätigt worden³; doch muß die Frage gegenwärtig noch als unentschieden gelten.

Bei Schweinen, die auf minimale N-Ausscheidung eingestellt waren, fand McCOLLUM⁴ eine Erhöhung nach Zufuhr von HCl. Diese Erhöhung kam einzig durch eine Zunahme des NH₃-Stickstoffs zustande, während Harnstoff und die übrigen Fraktionen des Harnstickstoffs unverändert blieben. Der Harnstoff

¹ Vgl. LÖWI: Zitiert auf S. 301.

² BERG, R.: Berl. klin. Wschr. **1912**, 249. — Arch. f. exper. Path. **105**, 218 (1924).

³ JANSSEN: Z. klin. Med. **88**, 38. — FUGHE: Arch. Kinderheilk. **67**, 291 (1919). — BAUMGART: Ebenda **69**, 209 (1920). — GELL: Arch. f. exper. Path. **102**, 10 (1924). — HERGMANNSDORFER, JUNG u. STEIN: Dtsch. med. Wschr. **74**, 711 (1927).

⁴ McCOLLUM u. HOAGLAND: J. of biol. Chem. **19**, 299, 317, 321 (1913/14).

des Eiweißminimums gehört also zu dem Teil der Harnstoffbildung, dessen Harnstoff sich nicht zur Entsäuerung des Organismus in NH_3 verwandeln läßt. Dagegen wird beim im N-Gleichgewicht befindlichen Tiere genügend durch Ammoniak ersetzbarer Harnstoff gebildet, so daß Entgiftung der Säure ohne weitere Eiweißersatzung zustande kommen kann.

Kleine Mengen Alkalien (Natriumcarbonat, -bicarbonat, -citrat) sind ohne Einfluß im Stickstoffgleichgewicht; größere Mengen zeigen manchmal Ungleichmäßigkeiten in der Ausscheidung, die meist die Tendenz einer Retention haben. Im ganzen kommt den Alkalien ein spezifischer Einfluß auf im N-Gleichgewicht befindliche Versuchsobjekte nicht zu. Dagegen fanden McCOLLUM¹ bei Schweinen eine Herabsetzung des Eiweißminimums, die nur durch Einsparen eines Teils der NH_3 -Fraktion des Urins bedingt war und die daher durchaus in Parallele zu setzen ist mit der eben besprochenen, umgekehrten Erscheinung bei Säurevergiftung.

2. Neutralsalze.

Die Wirkung der Neutralsalze hängt von der Konzentration ab, in der sie gegeben werden (STRAUB², ROST³). In stark hypertonischer Lösung kommt es zu einer Entwässerung des Organismus, die mit einer vermehrten N-Ausscheidung im Harn einhergeht. Man hat dies auf eine Schädigung des Zellprotoplasmas durch Wasserentziehung zurückgeführt. Gibt man so große Wassermengen gleichzeitig mit den Salzen (Natriumchlorid, Natriumnitrat), daß ein Wasserverlust vermieden wird, so wird im Gegenteil eine geringe N-Menge eingespart. Diese N-Retention ist offenbar durch eine herabgesetzte Eiweißverbrennung bedingt; worauf sie zurückzuführen ist, ist unbekannt.

Durch Bromkalium wird der Eiweißstoffwechsel nicht beeinflusst, selbst wenn große Dosen gegeben werden⁴. Auch Jodkalium in den therapeutisch üblichen Gaben ist im allgemeinen ohne Einfluß⁵. Bariumbromid und Radiumbromid sind nach BERG und WELKER⁶ ohne Einfluß bei Hunden im N-Gleichgewicht⁶, während nach GOLDBLOOM⁷ BaBr_2 und Radiothorium eine Einschränkung, nach ROSENBLUM⁸ und EWEYK⁹ eine Erhöhung bedingen. Letzteres ist bei großen, toxischen Dosen natürlich. Magnesiumsulfat erhöht die N-Ausscheidung im Urin nur wenig¹⁰.

Große Dosen Ammoniumsalze rufen eine Steigerung der N-Ausscheidung hervor, die wesentlich größer ist als die im NH_3 zugeführte N-Menge¹¹. Man konnte beim $\text{NH}_4\text{-Cl}$, das bekanntlich im Organismus in Harnstoff und HCl verwandelt wird, annehmen, es handle sich um die Wirkung einer Säurevergiftung; doch machen große Dosen von Ammoniumcarbonat (siehe z. B. GRAFE) und

¹ McCOLLUM: Zitiert auf S. 314.

² STRAUB: Z. Biol. **37**, 527 (1899).

³ ROST: Arb. ksl. Gesd.hamt **8**, 78 (1901).

⁴ SCHULZE, B.: Z. Biol. **19**, 301 (1883). — CHITTENDEN u. COLBERT: Zitiert nach LOWE.

⁵ MAGNES-LEVY: Zitiert auf S. 303. Dagegen fand KELLY [Biochemie, J. **19**, 559 (1925)] bei kleinen Mengen einen N-Ansatz; noch andere Befunde bei GRANTFIELD u. PRENTISS [J. of Pharmacol. **25**, 411 (1925); **27**, 231 (1926)] und GRANTFIELD [Boston med. J. **197**, 1121 (1927) — J. clin. Invest. **4**, 323 (1927)]. Erklärung vielleicht analog dem veränderten Verhalten des O_2 -Verbrauchs (s. S. 309).

⁶ BERG u. WELKER: J. of biol. Chem. **1**, 371 (1906).

⁷ GOLDBLOOM: Biochem. Z. **192**, 270 (1928); **197**, 14 (1928).

⁸ ROSENBLUM: J. metabol. Res. **4**, 75 (1923).

⁹ EWEYK u. Gen.: Strahlenther. **19**, 789 (1925).

¹⁰ STEEL: J. of biol. Chem. **5**, 85 (1908).

¹¹ GRAFE: Hoppe-Seylers Z. **79**, 421 (1912).

VOLTZ: Biochem. Z. **102**, 141 (1920).

— GESSLER: Hoppe-Seylers Z. **109**, 280 (1920).

von Ammoniumacetat (PESCHECK¹) die gleiche Erscheinung. Kleine Dosen verschiedenster Ammonsalze wirken ebenso wie Harnstoff sehr stark eiweißsparend, d. h. sie vermögen eine negative N-Bilanz in eine positive umzuwandeln. (Ob, wie GRAFE es annimmt, der Körper aus Ammoniak und Kohlehydraten bis zu einem gewissen Umfang eine Eiweißsynthese vorzunehmen vermag, ist noch nicht sicher. Die Frage wird dadurch kompliziert, daß nicht nur Ammonacetat, sondern auch Natriumacetat Eiweiß einsparen kann, wie PESCHECK und ABDERHALDEN fanden. In diesem Falle handelt es sich sicher nicht um eine Synthese, sondern um eine Einschränkung des Eiweißstoffwechsels.

Prinzipiell wie NH_3 -Salze wirkt Harnstoff; er verursacht in großen Dosen vermehrte, in kleinen Dosen herabgesetzte N-Ausscheidung; das Wesen der Wirkung ist ebenso schwer zu deuten, wie bei den NH_3 -Salzen².

Borpräparate (Borax, Borsäure) verhalten sich ähnlich wie die obengenannten Neutralsalze. Sie haben in kleinen Dosen (3–5 g) keine oder eine leicht N-sparende Wirkung, in großen Dosen (10–20 g) steigern sie den Eiweißumsatz, wenn sie infolge Salzwirkung den Körper entwässern. Wenn gleichzeitig genügend Wasser gereicht wird, setzen sie dagegen häufig den Eiweißverbrauch ein wenig herab³.

Das schwefligsaure Natrium ist in zahlreichen Versuchen an Menschen und Hunden von ROST⁴ und von ROST und FRANZ⁵ erschöpfend untersucht worden. Die Wirkung unterscheidet sich in nichts von der allgemeinen Neutralsalzwirkung: kleine Dosen sind ohne Einfluß; nach größeren Dosen beobachtet man Stickstoffzurückhaltung bei ausreichendem Wasserbestand des Organismus. Führt man nicht genügende Wassermengen gleichzeitig zu, so wird durch das Sulfit vermehrte Eiweißeinschmelzung veranlaßt.

3. Andere anorganische Substanzen.

Die Wirkung des *Phosphors* auf die N-Bilanz ist sehr häufig Gegenstand der Untersuchung gewesen. In der älteren Literatur überwiegt die Angabe, daß Phosphor den Eiweißzerfall vermehre. Im Gegensatz dazu macht HIRZ⁶ darauf aufmerksam, daß bei Kaninchen in genügendem Ernährungszustande nach P-Vergiftung die Vermehrung der N-Ausscheidung niemals die Werte der N-Ausscheidung des normalen Hungertieres überschreitet. Schon vorher hatte LUSK⁷ angegeben, daß die N-Ausscheidung eines diabetischen Hundes nicht wesentlich gesteigert wird, wenn man den Hund noch mit Phosphor vergiftet.

Der Eiweißzerfall, den man zweifellos sehr häufig bei der P-Vergiftung findet, läßt sich nur richtig im Zusammenhang mit den gleichzeitigen Veränderungen des Fett- und Kohlehydratstoffwechsels interpretieren. Es kommt zu einem Glykogenschwund und zu einer umfangreichen Einwanderung von Fett aus dem Unterhautfettgewebe und den übrigen Fettdepots in die inneren Organe. Infolgedessen ist Mangel an Kohlehydrat da und Eiweiß wird für kalorische Zwecke in Anspruch genommen. In diesem Sinne fand auch RETTIG⁸ einen deutlichen Anstieg der N-Ausscheidung im Harn bei hungernden Hunden und Kaninchen. Gab er hingegen Kohlehydrate in genügender Menge, so blieb die

¹ PESCHECK: Biochem. Z. **52**, 275 (1913).

² GRAFE: Hoppe-Seylers Z. **83**, 25 (1913). — VOLTZ: Biochem. Z. **102**, 141 (1920).

³ ROST: Arb. ksl. Gesdh.amt **19**, 1 (1903). — NEUMANN, R. O.: Ebenda **19**, 89 (1903).

⁴ ROST: Arb. ksl. Gesdh.amt **34**, 305 (1910).

⁵ ROST u. FRANZ: Arb. ksl. Gesdh.amt **43**, 243 (1913).

⁶ HIRZ: Z. Biol. **60**, 187 (1913). ⁷ LUSK: Erg. Physiol. **12**, 315 (1912).

⁸ RETTIG: Arch. f. exper. Path. **76**, 345 (1914).

N-Ausscheidung ebenso groß wie vor der P-Vergiftung. Es handelt sich also bei der großen Protoplasmaeinschmelzung der P-Vergiftung ganz vorwiegend nicht um einen primären toxischen Abbau von Zelleiweiß durch das Gift, sondern im wesentlichen nur um eine Folge des Kohlehydratmangels.

Bei Mangel an N-freien Brennstoffen wird der gesteigerte N-Umsatz noch deswegen besonders groß werden, weil gleichzeitig auch eine qualitative Schädigung des Eiweißstoffwechsels besteht. Das Eiweiß wird nämlich nicht mehr völlig bis zu den Endprodukten abgebaut, sondern erscheint zum Teil als Aminosäure im Harn. Um also eine gewisse Calorienmenge durch Eiweißzersetzung zu produzieren, bedarf es einer größeren Eiweißmenge als normal.

Durch *Arsen* in kleinen Dosen wird der Eiweißumsatz eingeschränkt oder bleibt unverändert. Durch große Dosen nimmt die Zersetzung des Eiweißes zu; dies scheint auf Glykogenverarmung des Körpers (analog der P-Vergiftung) zurückzuführen zu sein¹. Ähnlich wirkt *Antimon*. Durch parenteral zugeführten *Schwefel* kommt es zu starker Vermehrung der N₂-Ausscheidung², die teilweise durch gleichzeitig eintretende Temperaturerhöhung erklärt wird.

Was *Schwermetalle* anlangt, so wurde nach Eisen³ und nach Quecksilber⁴ in therapeutischen Dosen keine Veränderung wahrgenommen. Große Gaben von Uran erhöhen den Eiweißstoffwechsel, kleine Dosen sind ohne Einfluß⁵.

Bei der chronischen Bleivergiftung lauten die Angaben verschieden. Bei Tieren fanden ELLENBERGER und HOFMEISTER⁶ und LÜTHJE⁷ keinen Einfluß. Andere Autoren wollen bei Mensch und Tier Steigerung der Eiweißzersetzung gefunden haben, so neuerdings TSCHERKESS⁸. Er gab seinem Kaninchen ad libitum Hafer und Rüben zu fressen und nahm bei Vergiftung durch große Pb-Dosen (subakute Form) toxische Steigerung der Eiweißzersetzung an; bei mehr chronischer Pb-Darreichung soll zunächst eine Steigerung, dann ein Sinken des Eiweißzerfalls zu beobachten sein.

4. Kohlenstoff-Verbindungen.

Die älteren Befunde über die Wirkung des *Kohlenoxyds* lauten übereinstimmend; es soll nach ihnen Erhöhung des Eiweißzerfalls eintreten, der manchmal einige Stunden, öfters aber 2--3 Tage anhält⁹. Später vermiften jedoch NOEL-PATON und EASON¹⁰ sowie WOLFF und ÖSTERBERG¹¹ jede Wirkung. Da, wie wir gleich sehen werden, auch andere asphyxie-machende Gifte eine Vermehrung der Eiweißzersetzungen bedingen, dürfte es sich bei den Ausnahmen um besondere Ernährungszustände handeln.

Kohlensäureatmung ist bei Konzentrationen bis zu 7% in der Atemluft ohne Einfluß. Bei größeren Konzentrationen findet jedoch LAQUEUR¹² wie die älteren Autoren eine Steigerung, die jedenfalls zum Teil auf O₂-Mangel zurückgeführt wird.

¹ Literatur bei LOEWI: S. 756 u. 759. Zitiert auf S. 301. — Ferner PRIBYL: J. of biol. Chem. **74**, 775 (1927).

² MEYER-BISCH u. BASCH: Biochem. Z. **118**, 39, 192 (1921).

³ MUNK: Arch. Anat. u. Physiol. **1879**, 163.

⁴ CEDERKREUTZ: Inaug.-Diss. Breslau 1902.

⁵ CRITTENDEN u. LAMBERT: Z. Biol. **25**, 513 (1888).

⁶ ELLENBERGER u. HOFMEISTER: Arch. Tierheilk. **10**, 3 (1883).

⁷ LÜTHJE: Z. klin. Med. **29**, 266; **31**, 112 (1896).

⁸ TSCHERKESS: Arch. f. exper. Path. **110**, 174 (1925).

⁹ Ältere Literatur bei LÖWI: S. 697. Zitiert auf S. 301.

¹⁰ NOEL-PATON u. EASON: J. of Physiol. **26**, 169 (1901).

¹¹ WOLFF u. ÖSTERBERG: Biochem. Z. **16**, 476 (1909).

¹² LAQUEUR: Hoppe-Seylers Z. ol. **84**, 117 (1913).

Offenbar durch partielle Erstickung ruft *Blausäure* sehr regelmäßig einen stark vermehrten Eiweißzerfall hervor. A. LOEWY¹ untersuchte die Verteilung des Urin-N an Harnstoff, NH_3 usw., fand aber keine wesentlichen Unterschiede, doch war der kalorische Quotient des Harns etwas erhöht. Sehr viel stärker wird die Verteilung des Harnschwefels beeinflusst; die S-Ausscheidung war vermehrt, und zwar sehr viel mehr der Neutralschwefel als die Sulfate. Ähnlich wie Blausäure ruft Acetonitril nach KABDEBO² eine Vermehrung der N-Ausscheidung hervor.

Man wird bei allen diesen durch O_2 -Mangel wirkenden Giften annehmen müssen, daß der normale Abbau des Eiweißes nicht immer bis zu den normalen Endprodukten fortschreitet und dabei zur Befriedigung der kalorischen und sonstigen Bedürfnisse des Organismus größere Eiweißmengen zersetzt werden müssen.

Über den Einfluß der *Rhodanate* lauten die Angaben in der Literatur verschieden³.

Durch *Chloroform* wird der Eiweißumsatz gesteigert, und zwar sowohl an nüchternen wie an im Stickstoffgleichgewicht befindlichen Versuchsubjekten⁴ (Hund, Mensch). Die N-Ausscheidung nimmt zu, wobei das Mengenverhältnis der einzelnen N-haltigen Bestandteile im Urin keine wesentlichen Veränderungen erleidet (HOWLAND und RICHARD⁵).

Nach HAMBURGER und MANFELD bleibt die Steigerung nach Chloroform aus, wenn man den Tieren vorher die Schilddrüse exstirpiert hat; die Stoffwechselwirkung des Chloroforms würde also auf dem Wege über die Schilddrüse zustande kommen. Man ist vielfach der Ansicht, daß der gesteigerte Eiweißzerfall mit der Verfettung der inneren Organe nach Chloroformmarkose zusammenhängt; neuerdings machen besonders DAVIS und WHIPPLE⁶ auf ein Parallelgehen beider Prozesse aufmerksam. Demgegenüber zeigt sich bei Ratten eine starke Vermehrung der Eiweißzersetzung ohne Organverfettung. Besteht also zwischen beiden Erscheinungen ein Zusammenhang, so muß die Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel die primäre sein.

In ähnlicher Weise steigert *Äther* den Eiweißumsatz, doch ist die Wirkung sehr viel geringer und kann ganz fehlen. Nach HAWK⁷ besteht eine Art „kumulierende“ Wirkung, indem bei mehrfachen Narkosen an verschiedenen Tagen bei den späteren Malen die Änderung der N-Bilanz intensiver wird. Verhältnismäßig gering ist nach RIGLER und RINGEL⁸ die Wirkung des Dichloräthylens auf den Eiweißstoffwechsel.

Ähnlich wie die Inhalationsnarkose erhöht *Chloralhydrat* den Eiweißumsatz⁹.

Nach älteren Angaben ist *Paraldehyd* ohne Wirkung auf den Eiweißumsatz. Später gab PAWEL¹⁰ an, daß bei Hungerhunden kleine Gaben ohne Einfluß seien, große Dosen die N-Ausscheidung erhöhen. Amylenhydrat und Urethan sollen

¹ LÖWY, WOLFF u. ÖSTERBERG: Biochem. Z. **8**, 132 (1908). -- Vgl. auch RICHARDS u. WALLACE: J. of biol. Chem. **4**, 179 (1908).

² Zitiert nach REID HUNT in Heffters Handb. d. Pharmak. **1**, 789.

³ TREUPEL u. EDINGER: Münch. med. Wschr. **1900**, 717. -- DIMA: Biochem. Z. **39**, 12 (1918).

⁴ Literatur bei LOEWY, O.: Zitiert auf S. 301.

⁵ HOWLAND u. RICHARD: J. of exper. Med. **11**, 344 (1909). Andere Resultate bei LIMENTANI: Biochimica e Ter. sper. **7**, 170 (1920).

⁶ DAVIS u. WHIPPLE: Coll. Reprints from the Hooper Foundation zitiert von RIGLER u. RINGEL.

⁷ HAWK: J. of biol. Chem. **4**, 321 (1908).

⁸ RIGLER u. RINGEL: Z. exper. Med. **37**, 429 (1923).

⁹ TANIGUTI: Virchows Arch. **120**, 121 (1890). ¹⁰ PAWEL: Biochem. Z. **60**, 352.

den Eiweißumsatz herabsetzen, Trional, Sulfonal und *Veronal* ihn unverändert lassen. Auch eine Beobachtung über Veronalnatrium spricht wohl in ähnlichem Sinne¹.

Schwere Schlafmittelvergiftungen mit tagelang anhaltender Bewußtlosigkeit werden häufig durch Schluckpneumonien kompliziert. Dann findet sich als Begleiterscheinung des Fiebers eine Eiweißeinschmelzung.

Die Wirkung der *Opiate* auf den Eiweißstoffwechsel ist oft untersucht worden. Sowohl durch mäßige Gaben von Morphinum² wie durch Opium³ wird die N-Ausscheidung im Urin im Hunger wie im N-Gleichgewicht herabgesetzt. Ebenso scheint es nach STÜBEL⁴ während der Gewöhnung an Morphinum bei Hunden zu einer Einschränkung des Eiweißzerfalls zu kommen. Nach NISHIGISHI⁵ ist bei Morphinisten der Eiweißstoffwechsel während der Gewöhnungsperiode kleiner als während der darauf folgenden Abstinenzperiode. Große Dosen steigern jedoch den Eiweißumsatz bei Hunden⁶ wie bei Kaninchen⁷. Das gleiche sah GLAUBITZ¹ beim Menschen bei einer Pantoponvergiftung. Es handelt sich dabei um Dosen, die selbst die normale Körpertemperatur senken; die Steigerung des N-Umsatzes hängt nach FREUND⁷ mit der Senkung der Körpertemperatur zusammen.

Von den *Exzitanten des Zentralnervensystems* ist das *Coffein* besonders oft Gegenstand der Untersuchung gewesen. Schon aus den alten Versuchen C. VOITs⁸ geht hervor, daß ein Einfluß der üblichen Dosen bei Hunger und bei N-Gleichgewicht des Hundes nicht vorhanden ist. Diese Beobachtungen sind seitdem häufig für Mensch und Tier bestätigt worden⁹. Nur in toxischen Dosen fand RIBAUT¹⁰ eine geringe Erhöhung des Urinstickstoffes.

Cocain ist nach UNDERHILL und BLACK¹¹ an sich ohne Einfluß auf den N-Umsatz. Die starke Abnahme des Körpergewichts wird auf verschlechterte Ausnützung der Nahrung, insbesondere des Fettes, und auf die Unruhe nach Cocain zurückgeführt.

Durch *Phenol* wird nach übereinstimmendem Urteil der älteren Beobachter der Eiweißumsatz in nicht toxischen Dosen bei Tier und Mensch nicht beeinflusst. Ebenso wenig durch Kreolin und durch Ichthyol. Nach neueren Angaben von GLAUBITZ¹² scheint jedoch die Lysolvergiftung beim Menschen zeitweise eine Erhöhung des N-Verlustes im Urin bewirken zu können.

MCCOLLUM und HOAGLAND¹³ verfütterten *Benzoessäure* an ein Schwein, das mittels Stärke und Alkali auf dem Eiweißminimum gehalten wurde. Bei kleinen Benzoessäuremengen war der N-Umsatz unverändert, bei großen stieg er etwas an. CZONKA¹⁴ wiederholte diesen Versuch mit der gleichen Benzoessäuremenge bei einer Caseindiät und fand ebenfalls einen Anstieg des Eiweißstoffwechsels.

¹ GLAUBITZ: Z. exper. Med. **25**, 240 (1921).

² BÜCK: Z. Biol. **7**, 418 (1871).

³ SEIBO, K.: Arch. f. exper. Path. **1908**, Suppl. 504.

⁴ STÜBEL: Arch. f. exper. Path. **88**, 1 (1920).

⁵ NISHIGISHI: J. orient. Med. **6**, 43 (1927).

⁶ LUZZATTO: Arch. f. exper. Pathol. **52**, 95 (1905).

⁷ FREUND: Arch. f. exper. Path. **88**, 216 (1920).

⁸ VOIT, C.: Untersuchungen über den Einfluß des Kochsalzes, des Kaffees und der Muskelbewegungen auf den Stoffwechsel. München 1860.

⁹ Z. B. KRÜGER u. SCHMIDT: Z. physiol. Chem. **32**, 104 (1901).

¹⁰ RIBAUT: C. r. Soc. Biol. **53**, 393 (1901).

¹¹ UNDERHILL u. BLACK: J. of biol. Chem. **11**, 235 (1912).

¹² GLAUBITZ: Z. exper. Med. **25**, 239 (1921). Dort auch ältere Literatur.

¹³ MCCOLLUM u. HOAGLAND: J. of biol. Chem. **16**, 321 (1914).

¹⁴ CZONKA: J. of biol. Chem. **60**, 545 (1924).

Wir berechnen aus den Versuchen mit 16 g Benzoesäure eine Erhöhung der N-Ausscheidung:

beim Eiweißminimum um . . . 0,30 g täglich,
bei Caseinkost um 2,095 g N täglich.

Der Anstieg ist beim Eiweißminimum wesentlich kleiner als bei eiweißreicher Kost.

Der Hauptgrund der Stoffwechselsteigerung ist zweifellos die Bildung von Hippursäure aus der Benzoesäure und Glykokoll. Beim Eiweißminimum wird hauptsächlich ein Teil des sonst als Harnstoff ausgeschiedenen N in Hippursäure verwandelt. Es wird dabei eine Menge Glykokoll aus Eiweiß gebildet, die beim Eiweißminimum von etwa gleicher Größenordnung ist, wie bei Caseinfütterung, nämlich täglich bei 16 g Benzoesäure:

beim Eiweißminimum höchstens 1,208 g Glykokoll-N¹,
bei Caseinfütterung 0,938 g „ „².

Da der Anstieg im Eiweißminimum nur 0,30 g war, muß der Organismus also die Fähigkeit besitzen, das zur Entgiftung der Benzoesäure benutzte Glykokoll den Eiweißbausteinen zu entnehmen, die sonst zu Harnstoff abgebaut werden; er nimmt diese Fähigkeit aber nur im Eiweißminimum wahr, wenn er gezwungen ist, mit seinem Eiweißvorrat möglichst sparsam umzugehen. Bei Eiweißfütterung baut er aber die Eiweißmoleküle, aus denen er das nötige Glykokoll entnimmt, auch sonst zum Teil zu den Endprodukten ab; so entfällt auf die Mehrausscheidung an Urinstickstoff, die 2,095 g betrug, auf

Glykokoll	0,938 g N
Harnstoff	0,292 „ „
NH ₃	0,521 „ „
Rest	0,344 „ „

Es wird also die Entgiftung der Benzoesäure bei Eiweißfütterung durch einen Luxusabbau von Eiweiß durchgeführt, der auf dem Niveau des Eiweißminimums fehlt.

Ebenso wie Benzoesäure erhöht Benzylbenzoat den N-Stoffwechsel, während Benzylsuccinat weniger wirksam ist³.

In eigentümlicher Weise beeinflusst das Brombenzol den N-Stoffwechsel, wie THOMAS und STRACZEWSKI⁴ gefunden haben. Das Brombenzol wird nämlich im Organismus mit Cystein gepaart als Bromphenylmercaptursäure ausgeschieden. Das Cystein muß dazu aus Eiweiß der Nahrung oder des Körpers zur Verfügung gestellt werden. Führt man diesen Versuch jedoch an Hunden aus, die sich im N-Minimum befinden, so findet man, daß in diesem Zustande kein Cystein frei wird. Wohl aber wird die Mercaptursäure gebildet, wenn bei minimaler N-Ausscheidung Brombenzol innerlich und Cystein subcutan gleichzeitig gegeben werden⁵. Vermutlich wird also das Eiweiß der minimalen N-Ausscheidung auf einem anderen Wege abgebaut als das Eiweiß, das energetischen Zwecken dient: und zwar führt dieser Weg anscheinend nicht über die üblichen Aminosäuren, jedenfalls nicht über das Cystein.

Kleine Gaben von *gallussäuren* und *chinasäuren Salzen*, ferner von Tannin sind ebenso wie entsprechende Gaben von Benzoesäureanhydrid und Benzoylalkohol ohne Einfluß auf den N-Umsatz⁶. Dagegen erhöht Tannigen nach SPIRO⁷ die N-Ausscheidung in Urin und Kot, so daß die N-Bilanz etwas verschlechtert wird.

¹ Berechnet aus McCOLLUM u. HOAGLAND: Zitiert auf S. 311.

² Berechnet aus CZONKA: Zitiert auf S. 556—557.

³ PACK u. UNDERHILL: J. metabol. Res. **2**, 73 (1922).

⁴ THOMAS u. STRACZEWSKI: Arch. Anat. u. Physiol. **1919**, 249.

⁵ KAPFFHAMMER: Hoppe-Seylers Z. **116**, 302 (1921).

⁶ ULRICH: Arch. f. exper. Path. **46**, 321 (1901). — JOLIN: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **1**, 442 (1889).

⁷ SPIRO: Arch. f. exper. Path. **1908**, Suppl. 504. — REICHENAC: Biochem. Z. **21**, 761 (1909).

Groß ist die Zahl der Forscher, die die Wirkung der *Salicylsäure*¹ und des *Aspirins*² auf den Eiweißstoffwechsel untersucht haben. Sie fanden entweder keinen Einfluß oder eine Steigerung der N-Ausscheidung. Ein Teil dieser Wirkung ist auf vermehrte Harnsäureausscheidung zurückzuführen; inwieweit in der Benzoessäure analoges Verhalten dem Glykokoll gegenüber an der negativen Eiweißbilanz nach Salicylsäure beteiligt ist, scheint nie genauer untersucht zu sein. Entsprechend der N-Ausscheidung ist häufig auch die S- und P-Ausfuhr vermehrt.

Trotzdem der Einfluß des *Chinins* sehr häufig Gegenstand sorgfältigster Untersuchung war, ist es schwer, sich ein Urteil darüber zu bilden. In einem großen Teil der Versuche ist ein Einfluß des Chinins weder bei Mensch noch bei Tier zu finden, so namentlich in den meisten neueren Versuchen von HARDIKAR und einem Teil der Versuche von ROSENTHAL und LIPSCHITZ³. Sehr viele Beobachter finden eine Herabsetzung des Eiweißumsatzes, die häufig innerhalb der Fehlergrenzen der Methodik liegt. Von einigen Forschern wird auch eine leichte Erhöhung angegeben, namentlich am ersten Tage einer Chininbehandlung. Wenn man die verschiedenen Resultate unter einen Hut bringen will, so wird man sagen können, daß Chinin entweder ohne Einfluß ist (HARDIKAR), oder zuerst eine Steigerung mit nachfolgender Einschränkung bewirkt. Ähnlich wirkt Hydrochinin. Optochin ist ohne Einfluß. Eukupin und Vuzin rufen bei Hunden hohes Fieber und gleichzeitig eine 2- bis 3tägige Steigerung der N-Ausfuhr hervor, die dann zur Norm zurückkehrt (ROSENTHAL und LIPSCHITZ).

Der Einfluß der *Antipyretica* wird verschieden gedeutet. Er ist beim normalen Menschen und Hunde jedenfalls nicht sehr groß und von vielen Beobachtern sogar vermißt (z. B. KUMAGAWA⁴, TAUSZ und VAS⁵). Wenn eine Wirkung vorhanden ist, so findet sich bei Antipyrin eine kleine N-Retention⁶. Sie ist wohl darauf zurückzuführen, daß der Grundumsatz nach Antipyrin ebenfalls herabgesetzt ist (s. oben) und daß diese allgemeine Einschränkung der Oxydationen die Eiweißkörper ebenso betrifft wie die N-freien Brennstoffe. Nach Antifebrin und ebenso nach Thallin findet sich hingegen oft eine leichte Steigerung des N-Umsatzes, der sich zwanglos auf eine mäßige Zerstörung von Erythrocyten zurückführen ließe. In ähnlicher Weise steigern auch andere Blutgifte, wie chloresäure Salze⁷, Pyrogallol⁸, Toluylendiamin⁹ usw. die Eiweißzer-setzungen.

Anders verhalten sich fiebernde Individuen. Im Fieber ist der N-Umsatz bei gewöhnlicher Ernährung und im Hunger stark gesteigert. In diesem Zustande bewirkt Antipyrin immer eine Herabsetzung der N-Ausscheidung, durch die ein starker Eiweißansatz hervorgerufen werden kann (MÜLLER¹⁰, RIESS¹¹ u. a.). Es ist anzunehmen, daß bei Eiweißminimum, bei dem der fieberhafte Eiweiß-

¹ Ausführliche Literatur bei LÖWI: Zitiert auf S. 799. — Ferner GRABFIELD u. KNAPP: J. of exper. Pharmacol. **31**, 215 (1927).

² LABBÉ u. LAVAGNA: C. r. Acad. Sci. **179**, 1442 (1924).

³ Literatur bei LÖWI: Zitiert auf S. 792; ferner sehr ausführlich bei HARDIKAR: J. of Pharmacol. **23**, 395 (1924); viel neue Versuche bei ROSENTHAL u. LIPSCHITZ: Arch. f. exper. Path. **116**, 39 (1926).

⁴ KUMAGAWA: Virchows Arch. **113**, 134 (1888).

⁵ Zitiert nach LÖWI: Zitiert auf S. 785.

⁶ CHITTENDEN: Z. Biol. **25**, 496 (1888) und andere.

⁷ MERING: Das chloresäure Kali. Berlin 1885.

⁸ WEICKSEL: Z. klin. Med. **97**, 26 (1923).

⁹ NOEL PATON: J. of Anat. **20** (1886). Zitiert nach LÖWI: Zitiert auf S. 708.

¹⁰ MÜLLER, F.: Zbl. klin. Med. **1884**, 571.

¹¹ RIESS: Arch. f. exper. Path. **23**, 127 (1887).

zerfall ausbleibt, auch die eiweißsparende Wirkung des Antipyreticums vermißt werden wird; doch fehlen Versuche darüber.

Durch *temperatursteigernde Substanzen* wird der Eiweißumsatz regelmäßig erhöht, sei es, daß man die pyrogenen Stoffe der Bakterien nimmt, oder das chemisch wohl definierte Tetrahydronaphthylamin¹. Ebenso ruft nach BARRÁR² das Aloin neben einer Temperaturerhöhung und einer Steigerung des Grundumsatzes auch eine Vermehrung der Eiweißverbrennung hervor.

Durch *Pilocarpin* wird zunächst der Eiweißumsatz nicht verändert. Am 3. Tage nach der Pilocarpininjektion soll er aber nach EICHELBERG³ um das Mehrfache vergrößert werden. *Atropin* soll den Anstieg verhindern. Atropin allein soll in kleinen Dosen keinen Einfluß haben, in großen die Eiweißverbrennung steigern.

Über das Adrenalin liegen sehr viel Angaben in der Literatur vor. Während die einen Autoren mit BLUM⁴ keinen Einfluß sehen, finden andere Steigerungen der N-Ausscheidung⁵; manche Autoren nur bei schlecht genährten Versuchstieren⁶. Nach FREUND und GRAFE⁷ findet sich diese Steigerung nach Halsmarkdurchschneidung nicht. Daß die von W. BERG entdeckten Eiweißschollen in der Leber, die im allgemeinen als Vorratseiweiß gedeutet werden, nach Adrenalin verschwinden⁸, spricht ebenfalls für eine Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels. Im gleichen Sinne sprechen chemische Untersuchungen des Eiweißgehaltes der Leber⁹. Im übrigen ist Adrenalin ein Mittel, das je nach Dosis, Applikationsweise und Tierart sehr verschieden wirken kann, so daß eine so komplexe Funktion wie die Eiweißstoffwechsel in verschiedener Weise positiv und auch negativ (z. B. über Kontraktion der Nierengefäße und Harnabsonderung) beeinflußt werden kann.

Durch Thyroxin wird die N-Ausscheidung, namentlich am Anfang einer längeren Versuchsreihe, vermehrt. Nach BOOTHBY SANDIFORD und SLOSSE¹⁰ entledigt sich dabei der Körper im wesentlichen seines Vorratseiweißes und eines Teils des Übergangseiweißes.

Histamin soll die Eiweißzersetzung vermeiden, Tyramin sie erhöhen¹¹. Äthylacetat steigert nach BIJLSMA¹² die N-Ausscheidung, ebenso Valeriansäureamylester; es scheint außerdem noch bei weiblichen Hunden über die Schilddrüse einen hemmenden Einfluß auf den N-Stoffwechsel zu besitzen.

Durch Chaulmoograöl resp. den Äthylester der Hydrocarypussäure setzt nach READ¹³ eine vermehrte N-Ausscheidung ein, die vielleicht Ausdruck einer Acidose ist. Nach längerer Darreichung gewöhnt sich der Organismus an den Ester und die N-Ausscheidung wird wieder normal.

II. Verbrennbare Gifte.

Wir haben bisher nur solche Gifte besprochen, die als Reize auf den Stoffwechsel anzusehen sind und ihn dadurch hemmend oder anregend beeinflussen.

¹ STERN: Virchows Arch. **121**, 376 (1890). ² BARRÁR: Biochem. Z. **49**, 426.

³ EICHELBERG: Inaug.-Diss. Marburg 1903.

⁴ BLUM: Arch. klin. Med. **71**, 146 (1901). PINCUSSEN: Biochem. Z. **180**, 132 (1927).

⁵ KRANTZ u. MEANS: J. clin. Invest. **4**, 225 (1927).

⁶ PATEN: J. of Physiol. **32**, 59 (1905). Andere Erklärungsmöglichkeit der widersprechenden Befunde bei PALLADIN u. TISCHWINSKAJA: Pflügers Arch. **210**, 436 (1925).

⁷ FREUND u. GRAFE: Arch. f. exper. Path. **93**, 285 (1922).

⁸ STÜBEL: Pflügers Arch. **185**, 74 (1920). ⁹ ROTHMANN: Z. exper. Med. **40**, 255 (1924).

¹⁰ BOOTHBY, SANDIFORD u. SLOSSE: Erg. Physiol. **24**, 728 (1925); Trans. Assoc. amer. Physicians **40**, 195 (1925). — LICHTWITZ u. CONITZER: Z. f. exper. Med. **56**, 527 (1927).

¹¹ IWATSURU: Bull. Soc. de Chim. biol. **7**, 946 (1925).

¹² BIJLSMA: Ber. Physiol. **29**, 754 (1925).

¹³ READ: J. of biol. Chem. **62**, 541 (1924) Trans. 6. congr. far east. Assoc. trop. Med. Tokyo **1**, 1015 (1926).

Einige organische Gifte aber verbrennen unter Wärmebildung im Organismus zu Kohlensäure und Wasser. In diesem Falle wird die Betrachtung dadurch kompliziert, daß außer der Giftwirkung eine energetische Wirkung vorhanden ist, durch die unter Umständen die energetische Wirkung der Nahrungsmittel ersetzt oder verändert werden kann. Am genauesten sind die Verhältnisse beim Äthylalkohol untersucht, während wir über einige andere Alkohole nur unvollkommen unterrichtet sind. (Über einige organische Salze, wie Natriumacetat, siehe S. 307, 316.)

Man könnte sich fragen, ob man diese Stoffe nicht als Nahrungsmittel zu behandeln hätte. Ein jedes Nahrungsmittel ist ja, wenn man es in zu großen Dosen gibt, auch als Gift anzusehen — es sei nur an Kochsalz oder an Zucker erinnert. Bei den in Frage kommenden Alkoholen sieht man aber die Giftwirkungen schon bei Dosen, bei denen die energiesparenden Wirkungen besonders in Erscheinung treten. Wir werden sehen, daß man den beobachteten Tatsachen nur gerecht werden kann, wenn man die Doppelnatur dieser an der Grenze zwischen Nahrungsmitteln und Giften stehenden Substanzen berücksichtigt.

1. Methylalkohol.

Der aufgenommene Methylalkohol wird zum Teil unverändert durch Lunge und Urin wieder ausgeschieden; ein weiterer Teil erscheint zu Ameisensäure oxydiert im Urin wieder, der Rest wird anscheinend zu CO_2 und H_2O oxydiert. Die Oxydation geht sehr viel langsamer vor sich als beim Äthylalkohol; während letzterer zu mehr als 90% oxydiert wird (s. unten), wird der Methylalkohol nur zu 30–40% oxydiert. Die Oxydation erstreckt sich auch über wesentlich längere Zeit als beim Äthylalkohol, ebenso die Ausscheidung, so daß noch nach Tagen Methylalkohol im Organismus nachzuweisen ist. Gibt man täglich kleine, in einmaliger Dose unschädliche Methylalkoholmengen, so beobachtet man infolge der langsamen Verbrennung und langsamen Ausscheidung eine echte Kumulation.

2. Äthylalkohol.

a) Ausscheidung.

Im Gegensatz zum Methylalkohol ist der Äthylalkohol schon nach verhältnismäßig kurzer Zeit im Körper nicht mehr zu finden. So fanden VÖLTZ und DIETRICH¹ nach einer einmaligen Gabe von 2 cem Methylalkohol pro Kilogramm Hund nach 48 Stunden noch 37% des Alkohols im Tierkadaver wieder, während die gleiche Menge Äthylalkohol schon nach 20 Stunden verschwunden ist. Auch aus den Versuchen von NICLOUX und PLACET² geht hervor, wie schnell der Äthylalkohol, im Vergleich zum Methylalkohol, aus dem Körper verschwindet.

Art	Alkohol verabreicht pro kg Körpergewicht	Ausscheidung % der verabreichten Menge		Gesamtaus- scheidung %	verbrannt	Autor
		im Harn	in Atmung			
Hund . . .	2,85	4,38	5,27	9,65	90,35	VÖLTZ u. Mitarbeiter ³
Hund . . .	0,84	1,17	3,11	4,28	95,72	ATWATER u. BENEDICT ⁴
Mensch . .	1,0	0,22	2,07	2,29	97,71	ATWATER u. BENEDICT

¹ VÖLTZ u. DIETRICH: Biochem. Z. **40**, 15 (1912).

² NICLOUX u. PLACET: J. Physiol. et Path. gén. **14**, 916 (1912).

³ VÖLTZ u. BAUDRENEL: Pflügers Arch. **142**, 47 (1911).

⁴ ATWATER u. BENEDICT: Mem. nat. acad. of sciences **8**, 233 (1902).

Nicht der ganze Äthylalkohol wird verbrannt, sondern ein kleiner Teil wird im Urin und in der Atmung ausgeschieden, und zwar regelmäßig in der Atemluft mehr als im Urin. Die vorstehende Tabelle gibt davon einige Beispiele.

Im übrigen hängt die ausgeschiedene Menge von einer Reihe von Einflüssen ab, die VÖLTZ und BAUDREXEL genau untersucht haben, so in erster Linie von der Gewöhnung und von der Menge und Konzentration des zugeführten Alkohols, aber auch von Ruhe und Arbeit. Bei Muskeltätigkeit wird das Vielfache des Ruhewertes unverbrannt abgegeben. Die Größe der Lungenventilation spielt für die in der Atmung ausgeschiedene Menge eine Rolle, für den im Urin ausgeschiedenen Anteil ist die Größe der Urinsekretion von Wichtigkeit.

b) Grundumsatz.

Das Verhalten des Alkohols bei der Verbrennung im Vergleich zu den anderen N-freien Nahrungsmitteln gibt die folgende kleine Tabelle wieder:

100 Cal entstehen durch Verbrennung von	Dazu müssen auf- genommen werden	Dazu müssen ab- gegeben werden
14,13 g Alkohol	20,63 l O ₂	13,75 l CO ₂
24,4 g Kohlehydrat	19,81 l O ₂	19,81 l CO ₂
10,8 g Fett	21,34 l O ₂	15,08 l CO ₂

Die ersten brauchbaren Versuche über die Wirkung des Alkohols auf den Sauerstoffverbrauch rühren von ZUNTZ und BERDEZ¹ und von GEPPERT² her: ihre Resultate sind vielfach, zuletzt von BORNSTEIN und AD. LOEWY³ bestätigt worden. Es fand sich keine wesentliche Veränderung des O₂-Verbrauchs, die aus dem Rahmen der Normalwerte der gleichen Versuchspersonen herausfiel. Dieses Resultat bedeutet zunächst, daß die Oxydationsenergie des verbrannten Alkohols vom Organismus an Stelle anderer Kraftspender, z. B. des Zuckers, verwendet worden ist; denn wenn neben den gewöhnlichen Verbrennungsprozessen der Alkohol „unausgenutzt“ verbrannt wäre, so müßte der O₂-Verbrauch zunehmen.

Berechnet man z. B. in einem unserer Versuche aus dem verbrauchten Sauerstoff die produzierte Wärmemenge, so findet sich nüchtern ein Grundumsatz von 0,947 Cal in der Minute, auf der Höhe der Alkoholverbrennung ein solcher von 0,949 Cal, also absolut identische Werte. Würde der Alkohol unausgenutzt verbrennen, so müßten wir einen wesentlich erhöhten Grundumsatz finden.

Ähnliche Beobachtungen liegen auch für die CO₂-Produktion⁴ vor; doch sind sie nicht so beweisend, weil der kalorische Wert des CO₂ für die verschiedenen Nahrungsmittel sehr viel stärker schwankt als der des O₂ (s. Tabelle oben).

Dagegen finden VIOLE und GIANTURCO⁵ eine Steigerung des O₂-Verbrauchs. Ebenso WEISS und REISS⁶, die an Kaninchen arbeiten. Es scheinen aber auch Fragen der Dosierung mitzuspielen, da namentlich nach sehr großen Dosen in späteren Stunden hohe Werte zu finden sein können⁷. Sicherlich kann dabei wieder die Unbequemlichkeit des „Katers“ eine Rolle spielen.

Am beweiskräftigsten dafür, daß die Zufuhr von Alkohol den Energieumsatz unverändert läßt, sind wohl die Versuche von ATWATER und BENEDICT

¹ ZUNTZ u. BERDEZ: Fortschr. Med. **5**, 1 (1887).

² GEPPERT: Arch. f. exper. Path. **22**, 367 (1887).

³ BORNSTEIN u. ADOLF LÖWY: Biochem. Z. **191**, 271 (1927).

⁴ BJERRE: Skand. Arch. Physiol. **9**, 323 (1899).

⁵ VIOLE u. GIANTURCO: Arch. di Sci. biol. **3**, 89 (1921).

⁶ WEISS u. REISS: Z. exper. Med. **38**, 420 (1923).

⁷ ZAHN: Z. Hyg. **107**, 304 (1927).

am Menschen mit der Methode der direkten Calorimetrie. Aus den besten dieser Versuche berechnet ROSEMAN¹ im Mittel einen täglichen Umsatz von 2946 Cal ohne Alkohol, von 2949 Cal mit Alkohol. Der zugeführte Alkohol muß also völlig an Stelle anderer Nahrungsstoffe isodynam verwertet worden sein.

Die Frage, ob der Alkohol eine spezifisch-dynamische Wirkung besitzt, läßt sich zur Zeit nicht beantworten. Es könnten nämlich, auch wenn der Alkohol nach dem Isodynamiegesetz verbrennt, 2 Faktoren noch von Einfluß auf den Grundumsatz sein, nämlich

1. eine „spezifisch-dynamische“ Wirkung resp. Verdauungsarbeit, die den Grundumsatz erhöhen würde,

2. eine narkotische Wirkung, die den Grundumsatz herabsetzen könnte, in Analogie z. B. zu den Beobachtungen von BORNSTEIN und HOLM mit Chloralhydrat und anderen Narkoticis (s. S. 305).

Wenn beide Faktoren von etwa gleicher Größenordnung wären, könnte so eine spezifisch-dynamische Wirkung verdeckt werden, und wir müssen uns daher mit der Feststellung begnügen, daß der Grundumsatz durch Alkohol nicht wesentlich geändert wird. Dagegen ist eine sehr deutliche spezifisch-dynamische Wirkung des Alkohols bei gleichzeitiger Zufuhr von Kohlehydraten wahrzunehmen (s. S. 75).

c) Menge des Alkohols, die an den Verbrennungen teilnimmt.

Der Alkohol verbraucht, wie wir gesehen, an Stelle anderer Nahrungsmittel den eingeatmeten Sauerstoff. Doch wird niemals der ganze Sauerstoff für die Verbrennung des Alkohols in Beschlag genommen, sondern nur 45–85%, wie ROSEMAN¹ aus Versuchen früherer Autoren berechnet. Bei körperlicher Arbeit ist nach den Versuchen DURIG² der Anteil noch kleiner, weniger als 30%. Es scheint danach, daß bei stärkstem Bedarf an Brennstoffen nur eine bestimmte Menge Alkohol in den Energieumsatz einbezogen werden kann. Bei mittlerer Alkoholzufuhr würde beim Menschen in Ruhe höchstens 6–7 g, bei intensiver Arbeit höchstens etwa 15 g in der Stunde verbrannt werden.

d) Ersatz der stickstofffreien Brennstoffe durch Alkohol.

Den Ersatz von Kohlehydraten durch Alkohol prüften TÖGEL, BREZINA und DURIG³ in sehr schönen Versuchen. Sie stellten ihre Versuchsperson durch vorherige Gaben von Traubenzucker und Fruchtzucker auf einen hohen respiratorischen Quotienten ein und gaben dann Alkohol. Schon nach wenigen Minuten war ein Sinken des respiratorischen Quotienten zu beobachten. Der Energieumsatz als Ganzes änderte sich nicht. Der Alkohol ersetzte also den Zucker nach dem Isodynamiegesetz.

Um die Art des Ersatzes genauer zu verfolgen, gingen BORNSTEIN und LOEWY⁴ folgendermaßen vor: Sie verabfolgten der Versuchsperson stündlich 25 g Rohrzucker und gaben dann nach 2 Stunden 30 g Alkohol, darauf während der nächsten 5 Stunden weiter stündlich 25 g Rohrzucker. Der respiratorische Quotient war ursprünglich hoch, er sank während 3–4 Stunden nach Alkoholgabe und ging erst in der 4. resp. 5. Stunde wieder in die Höhe, ohne in dieser Zeit den alten Wert wieder zu erreichen. Es war also nach 5 Stunden der Alkohol noch nicht völlig verbrannt. In der Zwischenzeit war der Anteil des Alkohols an den Verbrennungen ziemlich gleichmäßig, trotzdem der Alkoholgehalt des Blutes zwischen 0,06 und 0,04% schwankte. Beim Anstieg des respiratorischen Quotienten war noch deutlich Alkohol im Blute vorhanden. Es verdrängt also der Alkohol Kohlehydrat in der Verbrennung, doch nimmt die Kohlehydrat-

¹ ROSEMAN: Oppenheimers Handb. d. Biochem. 2. Aufl. 8, 515 (1925).

² DURIG: Pflügers Arch. **113**, 213, 341 (1916).

³ TÖGEL, BREZINA u. DURIG: Biochem. Z. **50**, 296 (1913).

⁴ BORNSTEIN u. LOEWY: Biochem. Z. **191**, 271 (1927).

verbrennung schon wieder zu, wenn der Alkohol noch nicht bis auf den letzten Rest verbraucht ist. Andererseits ist bei nur wenig höherem Alkoholgehalt des Blutes der Anteil des Alkohols an den Oxydationsprozessen in hohem Maße unabhängig vom Alkoholangebot seitens des Blutes.

Den Ersatz des Fettes durch Alkohol studierten VÖLTZ und BAUDREXEL¹ und namentlich ATWATER und BENEDICT². Stellt man das Versuchsobjekt mit einer bestimmten Nahrung in ein Gleichgewicht ein und gibt bei gleichbleibender Nahrung eine Zulage von Alkohol, so wird Fett angesetzt, und zwar entspricht der kalorische Wert des angesetzten Fettes etwa 92—95% der zugeführten Alkoholmenge. In einer parallelen Versuchsreihe, in der an Stelle von Alkohol eine Zuckerzulage gegeben wurde, wurden 90% der zugelegten Zuckercalorien als Fett gespeichert.

e) Wirkung des Alkohols auf den Eiweißstoffwechsel³.

Stellt man eine Versuchsperson auf eine konstante reichliche Nahrung ein, so sinkt bei Alkoholzulage die N-Ausscheidung im Harn. Es tritt also von Anfang an eine eiweißsparende Wirkung ein⁴. Ersetzt man in einer weniger calorienreichen Nahrung Fett und Kohlehydrate durch isodyname Mengen Alkohol, so wirkt nach einigen Tagen dieser Alkohol ebenso eiweißsparend, wie die Mischung von Fett und Kohlehydrat, die durch den Alkohol ersetzt wurde. Nur in den ersten Tagen nach Beginn der Alkoholdarreichung ist der Eiweißumsatz höher. Man nimmt an, daß anfangs der Alkohol eine toxische Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel hat. Nachdem der Organismus sich aber an den Alkohol gewöhnt hat, kommt die eiweißsparende Wirkung voll zum Vorschein.

Bei Tieren, die an Alkohol nicht gewöhnt sind, findet sich anfangs keine eiweißsparende Wirkung des Alkohols, wohl aber nach Gewöhnung an Alkohol.

In einem Selbstversuche von VÖLKER⁵ im Eiweißminimum wurde durch 60 g Alkohol ein leichter, die Fehlergrenze kaum überschreitender Anstieg gefunden. Kleinere Alkoholmengen erhöhten die N-Ausscheidung im Eiweißminimum nicht. KRAUS⁶ fand in 2 Versuchen mit 70 resp. 35 g Alkohol keine Veränderung der minimalen N-Ausscheidung.

f) Alkohol bei Muskelarbeit.

Gibt man Alkohol in etwas größeren Mengen, so werden die Bewegungen unsicher und weniger zweckmäßig ausgeführt; es wird also der für 1 mkg mechanischer Arbeit erforderliche Aufwand an Brennstoffen, d. h. an gebildeten Calorien, und verbrauchtem O₂ zunehmen. Bei kleinen Alkoholmengen soll jedoch die Arbeit sogar ökonomischer geleistet werden können⁷. Die Frage, ob Alkohol als Ersatz für Kohlehydrat bei der Muskelarbeit im Muskel selbst benutzt werden kann, ist bisher noch nicht gelöst, doch ist es sehr wahrscheinlich. Nach den Versuchen von ATWATER und BENEDICT⁸ steht fest, daß auch während der Muskelarbeit beträchtliche Alkoholmengen im Körper ausgenutzt werden können:

¹ VÖLTZ u. BAUDREXEL: Pflügers Arch. **138**, 85 (1911).

² ATWATER u. BENEDICT: Zitiert auf S. 323.

³ Vgl. die zahlreichen kritischen Zusammenfassungen ROSEMANNS: z. B. Pflügers Arch. **100**, 348 (1903); Oppenheimers Handb. d. Biochem. **8**, 515 (1925).

⁴ ROSENFELD: Zbl. inn. Med. **27**, Nr 12 (1906).

⁵ Nicht veröffentlicht.

⁶ KRAUS: Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 32 (1926).

⁷ HOOGENHUIZE u. NIEUWENHUIZE: Acad. Wet. Amsterdam **21**, 75 (1913).

⁸ ATWATER u. BENEDICT: Zitiert auf S. 323. — BRECHMANN: Z. Biol. **86**, 447 (1927).

aber es ist in diesen Versuchen möglich, wenn auch nicht wahrscheinlich, daß der Alkohol die übrigen Nährstoffe im Grundumsatz vertreten hat, die Verbrennungen im arbeitenden Muskel aber von Kohlehydrat unterhalten waren.

Zahlreiche Versuche ROSEMANNS und seiner Schüler haben gezeigt, daß Alkohol auch während der Muskelarbeit eiweißsparend wirken kann¹.

3. Andere Alkohole.

Isopropylalkohol wird nach POHL² zum größten Teil verbrannt. Über andere Alkohole ist nichts bekannt.

¹ KRIEGER: Pflügers Arch. **151**, 479 (1913). — SOMMERKAMP: Pflügers Arch. **204**, 528 (1924).

² POHL: Biochem. Z. **127**, 66 (1922).

Gesamtumsätze bei Pflanzen, insbesondere bei den autotrophen.

Von

K. BORESCH

Prag, Tetschen-Liebwerd.

Zusammenfassende Darstellungen.

BENECKE, W. u. L. JOST: Pflanzenphysiologie. Jena 1923/24. 1. Band: Stoffwechsel. 2. Band: Formwechsel und Ortswechsel. — BÜSGEN, M. u. E. MÜNCH: Bau und Leben unserer Waldbäume, 3. Aufl., Jena 1927. — CZAPEK, FR.: Biochemie der Pflanzen, 2. Aufl. 1. Bd. 1913, 2. Bd. 1920 und 3. Bd. 1921. Jena. — KLEBERGER, W.: Grundzüge der Pflanzenernährungslehre und Düngerlehre, II. Teil, 1. Bd.: Gesetzmäßigkeiten bei der Pflanzenernährung. Hannover 1915. — KNIEP, H.: Photosynthese, Handwörterbuch der Naturwissenschaften 7, 781 (1912). — KOSTYTSCHEW, S.: Lehrbuch der Pflanzenphysiologie. 1. Bd.: Chemische Physiologie. Berlin 1926. — LUNDEGARDH, H.: Klima und Boden in ihrer Wirkung auf das Pflanzenleben. Jena 1925. — MAYER, AD.: Lehrbuch der Agrikulturchemie. 1. Bd.: Die Ernährung der grünen Gewächse, 7. Aufl. Heidelberg 1920. — MITSCHERLICH, E. A.: Bodenkunde für Land- und Forstwirte, 4. Aufl. Berlin 1923. — NATHANSOHN, A.: Stoffwechsel der Pflanze. Leipzig 1910. — OPPENHEIMER, C.: Grundriß der Physiologie, 1. Teil: Biochemie. Leipzig 1922. — PFEFFER, W.: Pflanzenphysiologie. Leipzig 1897/1904, 2 Bände. — PFEIFFER, TH.: Der Vegetationsversuch. Berlin 1918. — PÜTTER, A.: Vergleichende Physiologie. Jena 1911 — Allgemeine Physiologie des Stoffwechsels. Handwörterbuch der Naturwissenschaften 9, 680 (1913). — SCHNEIDEWIND, W.: Die Ernährung der landwirtschaftlichen Kulturpflanzen, 6. Aufl. Berlin 1928. — WILLSTÄTTER, R. u. A. STOLL: Untersuchungen über die Assimilation der Kohlensäure, Berlin 1918.

Allgemeines.

Die Physiologie des Gesamtstoffwechsels der chlorophyllgrünen Pflanzen wird von ihrem Vermögen beherrscht, einerseits die Energie des Sonnenlichtes zur Reduktion der aus ihrer Umgebung aufgenommenen Kohlensäure, der fast ausschließlich für sie in Betracht kommenden Kohlenstoffquelle, auszunützen, andererseits mit geringen Mengen mineralischer Nährstoffe, die meist noch in hochoxydierter Form sich darbieten, das Auslangen zu finden. Diese beiden Eigenschaften sind es, die die höhere grüne Pflanze zu einer festsitzenden Lebensweise mit allen ihren Folgeerscheinungen befähigen, sie sind es auch, die den gewaltigen Unterschied gegenüber den Gesamtumsätzen bei höheren Tieren bedingen.

Bei der Energiearmut der pflanzlichen Nahrung ist das Licht für die Pflanze die energetische Nahrung, während das Tier seinen Bedarf in dieser Hinsicht aus der chemischen Energie der aufgenommenen Nahrung deckt. Der *Betriebsstoffwechsel* der festwurzelnden Pflanze ist im Vergleich zu dem des Tieres, das ungleich höhere Arbeitsleistungen zu vollbringen hat, ein geringer. Bei der Pflanze, die sich durch das Wachstum ihrer Wurzeln immer neue Bodenschichten er-

bleibt und durch die Entfaltung ihrer Blätter eine immer größere Oberfläche für den Gewinn von Licht und Kohlensäure schafft, spielt wiederum der *Baustoffwechsel* zeitlebens eine größere Rolle als beim ausgewachsenen Tiere, wo sich diese beiden Pole des Stoffwechsels das Gleichgewicht halten. Das beide Arten des Stoffwechsels im Tiere beherrschende Gesetz, daß der Bedarf und nicht die Zufuhr den Gesamtumsatz reguliert, scheint bei den Pflanzen, deren arteigene Größe und Masse innerhalb oft weiter Grenzen schwankt und durch gesteigerte Zufuhr von Nährstoffen während des Wachstums (bis zur Samenbildung und bei mehrjährigen Pflanzen auch darüber hinaus) namhaft gesteigert werden kann, mindestens nicht jene Bedeutung wie im Tierreiche zu besitzen; zum Teil mag dies mit zusammenhängen, daß unter gewöhnlichen Verhältnissen den Pflanzen meist nur beschränkte Nährstoffmengen zur Verfügung stehen; bei reichlicher Ernährung vermag aber auch die Pflanze die über den Bedarf aufgenommenen Nährstoffe nicht zu verarbeiten.

Im Einklang mit der großen Ökonomie, die den pflanzlichen Stoffwechsel auszeichnet, und mit der Unfähigkeit der höheren Pflanze zur Ortsveränderung fehlt der Mangel an einem ausgeprägten Ausscheidungssystem, wie es das Tier besitzt. Daher muß die Pflanze alle nichtflüchtigen Stoffwechselprodukte in ihren Organen niederlegen, nur einen Teil der im Überschusse aufgenommenen abzugeben, vermögen wenigstens gewisse Pflanzen durch Vermittlung von Ausscheidungsorganen, in Wasser gelöst, wieder abzugeben. Sonst beschränken sich die Ausgaben im Stoffwechsel der höheren Pflanze fast ausschließlich auf die Ausscheidung von Gasen, vornehmlich Wasserdampf, dann dem bei der Kohlensäureassimilation entbundenen Sauerstoff und der Atmungskohlensäure. Die Abgabe stickstoffhaltiger Stoffe spielt nur eine untergeordnete Rolle¹, und der von der höheren Pflanze aufgenommene Stickstoff wird zum größten Teil zurückgehalten. Im allgemeinen bei der assimilierenden Pflanze viel größere Kohlendioxydengen aufgenommen als bei der Atmung abgegeben werden, und weil ein Teil des aufgenommenen Wassers vom Pflanzenkörper zurückgehalten wird, stellen sich, im ganzen betrachtet, alle Bilanzen positiv mit einer einzigen Ausnahme: die Menge des bei der Kohlensäureassimilation ausgeschiedenen Sauerstoffs ist meist größer als das eingeatmete Sauerstoffquantum. Sonst stehen aber den Einnahmen keine oder geringere Ausgaben gegenüber, es herrschen also bei der Pflanze auch mit Unterbrechungen, anhaltend wachsenden Pflanze ähnliche Verhältnisse wie im *Anwuchsstoffwechsel* des Tieres, wo die Bildung neuer Substanz den Abbau übertrifft. Ausnahmen bilden rasch wachsende und daher intensiv wachsende Organe bei noch schwacher oder gänzlich unterbundener Assimilation: in solchen Fällen kann es infolge Überwiegens der Dissimilation über den Aufbau einer schließlich Erschöpfung der für den Umsatz verfügbaren Stoffe kommen (Hungertstoffwechsel), die sich zunächst in einem Stillstande des Wachstums äußert und schließlich zum Hungertode führt.

Auch der pflanzliche Körper unterliegt einer *Abnützung*: man denke an die sich abschilfernden Zellen der Wurzelhaube, an die zugrunde gehenden Wurzelstadien, an die Abstoßung der Borke und besonders den Laubfall der blattabwerfenden mehrjährigen Gewächse u. dgl. Alle diese zum Teil sehr ansehnlichen Substanzverluste werden aber auch durch den regen Baustoffwechsel der Pflanze nicht ersetzt, sondern weit überwogen.

Selbst in dem verhältnismäßig kurze Zeit währenden Zustande des Erreichenseins oder besser des Wachstumsstillstandes — unsere Bäume z. B. beenden ihre Wachstumsperiode etwa im August — stellt sich bei der Pflanze

¹ Siehe S. 373.

niemals ein Stoffwechselgleichgewicht zwischen Einnahmen und Ausgaben ein, die Bilanz bleibt positiv, und die über den Verbrauch gebildeten Stoffe werden gespeichert. Ein solcher *Thesaurierungsstoffwechsel* erfolgt aber auch während der ganzen Wachstumsperiode der Pflanze. Durch die Photosynthese wird tagsüber stets ein Überschuß an plastischen Stoffen über den augenblicklichen Bedarf hinaus gebildet, so daß z. B. die im Chloroplasten sich bildende Stärke mit Recht als Reservestoff angesprochen werden kann¹. Einen Teil dieses Überschusses verwendet die Pflanze zu Wachstumsleistungen, der Großteil aber wird von den Stätten seiner Bildung in andere Organe, wie z. B. den Stamm, unterirdische Speicherorgane, Geschlechtszellen, Samennährgewebe usw., abwandern und hier deponiert werden. Außer Kohlenhydraten und Fetten wird auch Eiweiß gespeichert, um in den kommenden Zeiten des Bedarfes entsprechend der Eigentümlichkeit des pflanzlichen Gesamtstoffwechsels in erster Linie als Baustoff verwendet zu werden, während die im Tierkörper angelegten Depots vornehmlich für den Betriebsstoffwechsel bestimmt sind.

Die energetischen Leistungen der Pflanzen sind nicht derart raschen Schwankungen unterworfen wie bei dem sich bewegenden Tiere, für das die Betrachtung des Ruhestoffwechsels also einen Sinn hat. Die *Ruheperioden* der Pflanzen und Pflanzenorgane mit ihrem auf ein Minimum herabgesunkenen Gesamtstoffwechsel könnten eher bis zu einem gewissen Grade mit dem Winterschlaf mancher Tiere verglichen werden. Andererseits spielen sich ansehnliche energetische Leistungen beim Erwachen der Pflanzen aus der Ruhe zu neuer Tätigkeit ab.

Weil sich nach dem Gesagten die Ausgaben des Pflanzenkörpers im wesentlichen nur auf die Abgabe von Wasser, Sauerstoff und Kohlendioxyd beschränken, ist die Aufstellung von Bilanzen nur für diese drei Stoffe möglich. Der Wirkungswert der Nährstoffe wird durch die meist gewichtsmäßige Feststellung der gebildeten Pflanzensubstanz (Ertrag) ermittelt; Organanalysen geben Aufschluß über die Beeinflussung der stofflichen Zusammensetzung der Pflanze durch eine veränderte Gestaltung der Wachstumsfaktoren.

Bilanz der Wasseraufnahme und -abgabe bei Pflanzen.

Die Landpflanze bedarf zur Unterhaltung ihres Stoffwechsels eines von den Wurzeln zu den Blättern aufsteigenden Wasserstromes (Transpirationsstrom), der auch gewissen submersen Pflanzen (Guttationsstrom) nicht abgeht². Die Wasserbilanz einer Pflanze hängt von der Menge des durch die Wurzeln aufgenommenen und des durch den Sproß abgegebenen Wassers ab. Diese beiden Größen sind zu einander nicht streng proportional; der Wassergehalt einer Pflanze und damit auch der für ihren Stoffwechsel und ihr Wachstum höchst wichtige Sättigungszustand oder Sättigungsgrad³ ist daher dauernd Schwankungen unterworfen, die bei negativer Bilanz im Welken, bei positiver in der Straffheit (Turgescenz) des Körpers ihren sichtbaren Ausdruck finden können, und hängt von allen Faktoren ab, die die Absorptionsgröße der Wurzel (A) und die Transpirationsgröße des Sprosses (T) beeinflussen. Um den Wasserhaushalt einer Pflanze oder eines Pflanzentypus zu kennzeichnen, ist nach HUBER⁴ mindestens die Kenntnis folgender Größen notwendig: Im Hinblick auf die Wasseraufnahme die relative Wurzelmasse, das ist das Verhältnis von Wurzel- zu Sproß-

¹ CZAPEK: Biochemie **1**, 478.

² BURGERSTEIN, A.: Die Transpiration der Pflanzen. S. 195. Jena 1904. RIEDE, W.: Flora (Jena) **14**, **1** (1921).

³ WALTER, H.: Der Wasserhaushalt der Pflanze in quantitativer Betrachtung. München-Freising 1925. Z. Bot. **16**, 353 (1924). Z. Pflanzenernähr. (A) **6**, 65 (1926).

⁴ HUBER, BR.: Jb. Bot. **1**, 64 (1924).

gewicht: m_w , m_s , die Wasseraufnahme der Masseneinheit: A , m_w und der osmotische Wert der Wurzelzellen, im Hinblick auf die Wasserabgabe der Grad der Oberflächenentwicklung und die Transpiration der Flächeneinheit. MONTFORT¹ nennt die Differenz $T - A$ das absolute Defizit, falls sie negativ ist, den absoluten Gewinn, das Verhältnis T/A nennt er den Bilanzquotienten². Unter normalen atmosphärischen Bedingungen ist $T/A = 1$, steigt bei geringer Luftfeuchtigkeit sehr ansehnlich (Welken der Pflanze), in sehr feuchter Luft wird $T/A < 1$ (Turgescenz infolge gehemmter Transpiration). Die beiden Größen T und A sind nicht unabhängig voneinander. RENNER³ zeigte, daß plötzliche Unterbindung der Transpiration des Sprosses durch Eintauchen desselben in Wasser die Wasseraufnahme nur allmählich herabsetzt, Dekapitation des Sprosses aber sie sofort beträchtlich verringert; umgekehrt zieht eine plötzliche Steigerung der Transpiration unter der Einwirkung trockener Luft einen allmählichen Anstieg der Wasseraufnahme nach sich, der bei abgeschnittenen Zweigen sofort einsetzt, bei eingewurzelten Pflanzen erst später eintreten dürfte. Alle diese Tatsachen lassen sich aus dem Wasserhaushalt der Zelle, aus dem „inneren“ Wasserverkehr verstehen, auf den einzugehen hier nicht der Ort ist. In Versuchen MONTFORTS¹ eilte eine durch Zusatz von CaCl_2 zu KNORSCHER Nährlösung bewirkte Depression von A der Hemmung von T voraus, so daß es zu einem raschen Welken der Versuchspflanze kommen mußte; nach Entfernung des hemmenden Agens aber schnellte A jäh empor über T hinaus und bewirkte schließlich auch den Anstieg von T . Kaliumsalze gestalten bei jungen Getreidepflanzen durch Förderung der Wasseraufnahme der Wurzeln und Herabsetzung der Transpiration die Wasserversorgung sehr günstig. Calciumsalze hingegen durch Entfaltung gerade entgegengesetzter Wirkungen ungünstig, in einem Gemisch beider Salze ist Absorption und Transpiration größer als in isotonischen Kalisalzlösungen⁵.

Für den Wasserhaushalt eines Teilorganes des Pflanzenkörpers ist außer der Transpiration auch die Geschwindigkeit des Wassernachschubes maßgebend⁶. Die Schwankungen im Wasserhaushalt eines Pflanzenorganes können zu meßbaren Volumänderungen desselben führen⁷. So hat in neuerer Zeit BACHMANN⁸ mittels eines empfindlichen Hebelpachymeters die durch wechselnden Wassergehalt bedingten Dickenänderungen von Blättern verfolgt; solche traten schon bei einer Änderung der Luftfeuchtigkeit um weniger als 3,5% ein. Die Blattdicke seiner in Wasser kultivierten Versuchspflanzen änderte sich tagsüber nur wenig (5–6%) und verlief ähnlich wie das Sättigungsdefizit des Wasserdampfes in der Luft. Bei eingetopften Pflanzen hängt die Dicke der Blätter außerdem vom Wassergehalt des Bodens ab; mit dessen Abnahme nimmt die Dicke des welkenden Blattes in Form einer S-förmigen Kurve ab, um nach Ergänzung des fehlenden Bodenwassers nach einer Zeit von 1–90 Minuten bis zu einem in 50 Minuten bis 37 Stunden erreichbaren Maximum zuzunehmen, von

¹ MONTFORT, C.: Z. Bot. **14**, 97 (1922).

² HUBER, BR.: zitiert auf S. 330, Anm. 4) schlägt als Wasserbilanzquotienten den reziproken Wert A/T vor, so daß sinngemäßer eine Verbesserung der Bilanz in der Zunahme des Quotienten sich äußert.

³ RENNER, W.: Flora (Jena) **103**, 171 (1911).

⁴ Siehe auch F. BRIEGER: Jb. Bot. **69**, 295 (1928).

⁵ HANSTEEN-CRANNER, B.: Jb. Bot. **53**, 536 (1914). KISSER, J.: Sitzsber. Akad. Wiss. Wien., Math.-naturwiss. Kl. **1927**, 29. Planta (Berl.) **3**, 562, 579 (1927). Gedungte Pflanzen transpirieren schwächer: P. N. KONSTANTINOFF: J. Landw. Wiss. **2**, 404, Moskau 1925.

⁶ Zum Beispiel: L. IWANOFF: Ber. dtsch. bot. Ges. **42**, 44, 210 (1924). — HUBER, BR.: Jb. Bot. **67**, 877 (1928).

⁷ An Stämmen, Früchten usw. Zitate bei PLETTER: Pflanzenphysiologie **2**, 74 (1904).

⁸ BACHMANN, FR.: Jb. Bot. **61**, 372 (1922).

dem ab die Geschwindigkeit der Dickenzunahme wieder abnimmt. Natürlich greifen in die Änderungen der Blattdicke auch die der Spaltenweite in bestimmter Weise ein.

Der Wasserhaushalt der Pflanze bringt Einrichtungen mit sich, die eine eingetretene Störung des Gleichgewichtes zwischen Aufnahme und Abgabe mehr weniger rasch beseitigen und es bewirken, daß sich dieses Gleichgewicht bei einem noch sehr hohen Wassergehalt des Pflanzenkörpers einstellt. Pflanzen mit großen Wasserreserven (Succulenten, z. B. Cacteen) können nach erfolgter Auffüllung ihrer Depots lange Zeit auf einen Wassernachschub verzichten, Pflanzen ohne große Wasserspeicher aber sind auf einen täglichen Ersatz des verbrauchten Wassers angewiesen. In der Regel wird die Wasserbilanz solcher Pflanzen bei Tag (nachmittags) negativ sein, in der Nacht wiederum positiv werden. Die dadurch bedingten tagesperiodischen Schwankungen im Wassergehalt des Pflanzenkörpers halten sich bei Mesophyten meist unter 1% (KNIGHT¹), auch in Versuchen von LIVINGSTON und BROWN² an Wüstenpflanzen Arizonas bewegten sie sich zwischen 1—8% des Frischgewichtes, während russische Steppenpflanzen nach ILJIN und MAXIMOW³ und südafrikanische Wüstengräser nach HENRICI⁴ bis 50% ihres Frischgewichtes einbüßten. Auch sonnig kultivierte Kartoffelstauden und Sonnenblumen wiesen in einem gemäßigten Klima ein Wasserdefizit bis zu 26 und 28% auf⁵.

Neuere Versuche, besonders von MONTFORT und STOCKER, haben, im Verein mit Beobachtungen am natürlichen Standort, zu einer vom alten SCHIMPERschen Standpunkt wesentlich abweichenden Beurteilung des Xeromorphismus von Heide-, Moor- und Salzpflanzen geführt⁶. Wasserbilanzversuche WETZELS⁷ führten zu dem Ergebnis, daß die Wasseraufnahme höherer Pflanzen unseres Klimas durch oberirdische Organe für den Wasserhaushalt dieser Pflanzen bedeutungslos ist, während für Pflanzen anderer Klimate und anderer Gruppen (Flechten, Moose, Epiphyten) diese Art der Wasserversorgung von der größten Wichtigkeit werden kann⁸.

Das immer wieder sich herstellende Potentialgefälle zwischen der wasserdurchtränkten Erdoberfläche und der nicht dampfgesättigten Luft ist ein Werk der Sonnenenergie. In diese Potentialdifferenz schaltet sich nun die Pflanze ein⁹, indem sie einen Teil derselben mittels der quellbaren Zellmembran in ein Imbibiti-

¹ KNIGHT, R. C.: Ann. of Bot. **36**, 361 (1922).

² LIVINGSTON u. BROWN: Bot. Gaz. **53**, 309 (1912).

³ ILJIN, W. S.: Flora (Jena) **116**, 362 (1923). — MAXIMOW, N. A.: Jb. Bot. **62**, 128 (1923).

⁴ HENRICI, M.: Verh. naturforsch. Ges. Basel **35**, 356 (1923).

⁵ MAXIMOW u. KRASNOSSELSKY: J. Ecology **12**, 95 (1924).

⁶ MONTFORT, C.: Z. Bot. **14**, 97 (1922); **10**, 257 (1918) — Jb. Bot. **60**, 184 (1921).

STOCKER, O.: Z. Bot. **15**, 1 (1923); **16**, 289 (1924); **17**, 1 (1925) — Naturwiss. **12**, 637 (1924) — Bot. Abh. **1928**, II. F., H. 1. — MAXIMOW, N. A.: 1923. Zitiert in Ann. 3.

⁷ KELLER, B.: J. Ecology **13**, 250 (1925). — FITTING, H.: Die ökologische Morphologie der Pflanzen. Jena 1926. — WALTER, H.: Die Anpassungen der Pflanzen an Wassermangel. München-Freising 1926. — Beziehungen zwischen Blattbau und Wasserhaushalt von Sommergersten- und Hafersorten: K. BOEHKOLT u. W. GEREN: J. Landw. **75**, 1, 161 (1927). — Dürteresistenz: J. J. TUMANOW: Planta (Berl.) **3**, 391 (1927) und Literatur daselbst. — W. S. ILJIN: Jb. Bot. **66**, 947 (1927).

⁸ WETZEL, K.: Flora (Jena) **17**, 221 (1924).

⁹ Beispiele: Wüstenpflanzen: VOLKENS, G.: Flora der ägyptisch-arabischen Wüste. Berlin 1887. — HENRICI, M.: 1923. Zitiert in Ann. 4. — Bromeliaceen: MEZ: Jb. Bot. **40**, 157 (1904). — Aso: Flora (Jena) **100**, 447 (1910). — Moose: GOEBEL: Organographie 1901. — MÜLLER, K.: Jb. Bot. **46**, 596 (1909). — Flechten: BACHMANN, E.: Z. Bot. **14**, 193 (1922). — KOLUMBE, E.: Planta (Berl.) **3**, 734 (1927). — Luftalgen: G. SCHMID: Ber. dtsch. bot. Ges. **45**, 518 (1927).

⁹ NATHANSOHN, A.: Der Stoffwechsel der Pflanze, S. 55, 396. — BACHMANN, E.: Planta (Berl.) **4**, 140 (1927). — GRADMANN, H.: Jb. Bot. **69**, 1 (1928).

tionspotential, durch die Vakuole in ein osmotisches und schließlich auf Grund der Kohäsion des Gefäßwassers in das leistungsfähige hydrostatische Potential umformt, den Rest aber für die Transpiration zur Verfügung hat. Es wird also nicht nur die bei der Transpiration geleistete Arbeit, sondern auch die in erster Linie durch die Saugwirkung der Blätter bedingte Wasserhebung auf die Erwärmung der Atmosphäre zurückgeführt. Hinsichtlich der eingehenderen Betrachtung dieser Energieumsetzungen sei auf RENNER¹ verwiesen. Für das Verständnis der Energetik der Wasserbewegung in den Leitbahnen ist auch die Feststellung HUBERs² wichtig, daß der nachweisbare Spannungsunterschied von einigen Atmosphären zwischen den Saugkräften von Wurzel- und Blattzellen ausreicht, um außer der Hebearbeit auch noch den Filtrationswiderstand zu überwinden. Ungleich größerer Spannungsunterschiede bedarf die Überwindung des Leitungswiderstandes im Parenchym. Verglichen mit dem menschlichen Blutkreislauf ist aber das Leitvermögen der Pflanze sehr gering, die auf die Querschnittseinheit der Leitbahnen bezogene Stärke des Transpirationsstromes beträgt nur $\frac{1}{15000}$ der des Blutstromes. In seiner jüngst erschienenen Arbeit³ setzt HUBER die mittlere Stunden- geschwindigkeit des Wasserstromes unter optimalen Transpirationsbedingungen bei den meisten Pflanzentypen mit etwa 1 m und mehr an, bei krautigen Pflanzen kann sie bis über 20 m anwachsen, während sie bei Nadelhölzern und Ericaceen nur wenige dm beträgt. Das Bauprinzip für das Wasserleitungssystem der Pflanzen erblickt er nicht in der Herstellung einer konstanten Wasserleitfähigkeit (JACCARD), sondern in dem Bestreben, den durch die osmotischen Kräfte der Pflanze in seiner Größe begrenzten Gesamtwiderstand nicht zu überschreiten.

Bilanz des pflanzlichen Gaswechsels. Verhältnis der Assimilation zur Atmung.

In assimilationstüchtigen, gut beleuchteten Organen übertrifft der an das Licht gebundene assimilatorische Gasaustausch an Intensität den ihm antago- nistischen Atmungsgaswechsel um ein Beträchtliches, so daß dieser verdeckt wird. In Versuchen von BLACKMAN und MATTHAEI⁴ verhielt sich Assimilation zu Atmung bei Kirschlorbeer wie 8,9 : 1 (19° C) und 7,2 : 1 (30° C), bei Sonnenrose wie 7,8 : 1 (19° C) und 16 : 1 (30° C); für Lorbeerblätter fand BOUSSINGAULT⁵ dieses Verhältnis ca. 30 : 1; ähnliche Werte erhielten WILLSTÄTTER und STOLL⁶ bei ihren sehr exakten Messungen des assimilatorischen und respiratorischen Kohlensäureumsatzes. Für 10 g Blätter bei 25° C für 1 Stunde betrug die

	Assimilation (g CO ₂) in 5 % CO ₂	Atmung (g CO ₂) in reiner Luft	Verhältnis
von <i>Populus pyramidalis</i> hort.	0,198	0,010	20:1
„ <i>Prunus Laurocerasus</i> (30° C)	0,110	0,0035	31:1
„ <i>Helianthus annuus</i>	0,250	0,011	23:1

Bei allen wachsenden Pflanzen muß naturgemäß die Assimilationsgröße die Atmungsgröße übertreffen, also auch z. B. bei den unter sonst ungünstigen Licht- verhältnissen gedeihenden Schattenpflanzen⁷ oder bei den allerdings sehr langsam

¹ RENNER, O.: Jb. Bot. **56**, 617 (1915).

² HUBER, BR.: Ber. dtsh. bot. Ges. **42**, 27 (1924); **43**, 410 (1925).

³ HUBER, BR.: Jb. Bot. **67**, 877 (1928).

⁴ BLACKMAN H. MATTHAEI: Proc. roy. Soc. B. **76**, 402 (1905).

⁵ BOUSSINGAULT, J. B.: Agronomie, Chim. agric. et physiol. 1864.

⁶ WILLSTÄTTER, R. u. A. STOLL: Assimilation der Kohlensäure, S. 318. — Siehe auch die Tabelle bei LUNDGARDH: Der Kreislauf der Kohlensäure, S. 61. Jena 1924.

⁷ MAYER, AD.: Landw. Versuchsstat. **40**, 203 (1892). — WIESNER, J.: Der Lichtgemäß der Pflanzen. Leipzig 1907. — Über den Gaswechsel der bekannten Zimmerpflanze *Aspidistra* siehe M. GEIGER: Jb. Bot. **67**, 635 (1927).

wachsenden Flechten¹ trotz der in ihnen überwiegenden Pilzmasse; ansonsten wäre ja eine Substanzzunahme unmöglich. In stark atmenden Organen (Keimlingen, austreibenden Knospen²) kann es vorübergehend, solange die Assimilation nicht voll eingesetzt hat, zu einer Stoffabnahme kommen.

Im Experiment läßt sich nun die CO_2 -Assimilation als der intensivere der beiden Prozesse durch Herabsetzung der CO_2 -Konzentration oder der Lichtintensität auf das Ausmaß der Atmung bringen. Man gelangt so zu einem Punkte, in welchem sich Assimilation und Atmung die Wage halten, der Gaswechsel somit genau im Gleichgewicht steht. Dieser Punkt wurde von PLAETZER³ als „Kompensationspunkt“ bezeichnet und läßt sich am einfachsten durch seinen Lichtwert bei Angabe der Kohlensäurekonzentration ausdrücken. Eine hohe Lage des Kompensationspunktes ist den lichtbedürftigen Sonnenpflanzen eigen, tiefe Werte weist er bei den anspruchlosen Schattenpflanzen auf, sehr niedrig liegt er bei Wasserpflanzen⁴. Auch bei ein und derselben Pflanze läßt er sich durch Beschattung oder Verdunkelung herabdrücken und zeigt sich auch von anderen Wachstumsbedingungen, wie z. B. der Temperatur, abhängig. Der Kompensationspunkt einer Pflanzenart besitzt eine gewisse, für die betreffende Art vielleicht charakteristische Variationsbreite⁵.

In energetischer Hinsicht bedeutet die Substanzzunahme einer wachsenden Pflanze Speicherung von Energie, die das Ergebnis der bei der Photosynthese gebundenen Sonnenenergie und der durch die Atmung frei gewordenen Wärmeenergie ist und aus der Verbrennungswärme der pflanzlichen Trockensubstanz ermittelt werden kann. Die Calorität (Verbrennungswärme pro 1g Trockensubstanz) differiert bei den einzelnen Organen einer Pflanze zufolge ihrer wechselnden Zusammensetzung. Ob die durchschnittliche Calorität des Pflanzenkörpers eine für die Pflanzenart in gewissen Grenzen kennzeichnende Größe vorstellt, ist eine noch offene Frage, im Verlaufe des Wachstums scheint sie zuzunehmen und zeigt Beziehungen zum prozentischen Kohlenstoffgehalt der Pflanzensubstanz⁶.

Die Kohlensäureassimilation.

Aus der schon von SAUSSURE⁷ aufgefundenen Tatsache, daß in einem Rezipienten eingeschlossene assimilierende Pflanzen das Gasvolumen im wesentlichen nicht ändern, schloß bereits DAVY⁸ auf die Bildung einer kohlehydratartigen Verbindung. Diese richtige Anschauung wurde durch spätere, methodisch unzulängliche Versuche nicht sonderlich gestützt, erst WILLSTÄTTER und STOLL⁹ zeigten mit aller Schärfe, daß der reine assimilatorische Koeffizient CO_2/O_2 bei verschiedenen Pflanzen, auch bei langdauernder und intensiver Assimilation, bei Temperaturen von 10° bis 35° genau gleich 1 ist; damit ist die Reduktion des Kohlendioxyds zu dem als Hydrat (Formaldehyd) auftretenden Kohlenstoff bewiesen und das freie Auftreten irgendeiner sauerstoffreicheren Zwischenstufe aus-

¹ JUMELLE, H.: C. r. Acad. Sci. **112**, 888 (1891).

² RAMANN u. BAUER: Jb. Bot. **50**, 67 (1912). KLEBS, G.: Sitzgsber. Heidelberg. Akad. Wiss., Math.-naturwiss. Kl. 1914, 3. Abh. S. 66.

³ PLAETZER: Verh. physik.-med. Ges. Würzburg **45** (1917).

⁴ Siehe die Tabelle auf S. 89 bei LUNDEGARDH: Kreislauf der Kohlensäure. 1924.

⁵ HARDE, R.: Ber. dtsh. bot. Ges. **41**, 194 (1923) — Jb. Bot. **64**, 169 (1924). — RUTTNER, F.: Planta (Berl.) **2**, 588 (1926).

⁶ ZBOROVSKY, A.: Biochem. Z. **193**, 122 (1928).

⁷ SAUSSURE, TH. DE: Rech. chim. sur la végét. Paris 1804. Übersetzung in „Ostwalds Klassikern“.

⁸ DAVY, H.: Elemente der Agrik.-Chem. 1814.

⁹ WILLSTÄTTER, R. u. A. STOLL: Assimilation der Kohlensäure, S. 315. Ihre Schreibweise des assimilatorischen Koeffizienten CO_2/O_2 erscheint zweckmäßig, aber gleichlautend mit der leider schon eingebürgerten Form für den Respirationsquotienten, der besser reziprok: O_2/CO_2 geschrieben werden sollte.

geschlossen. Auch KOSTYTSCHEW¹ fand mit anderer Methodik bei Exposition verschiedener Objekte im Tageslicht und kohlendioxydreicher Gasmischung, daß sich für CO_2 O_2 genau der Wert 1 einstellte. Aus der Konstanz des assimilatorischen Quotienten folgt nach WILLSTÄTTER und STOLL, daß der bei der Photosynthese frei werdende Sauerstoff nicht dem Wasser, sondern dem Kohlendioxyd entstammt.

Auf Grund der Bruttoformel der Assimilation:



sind zur Bildung von 1 mg Hexose 0,6 mg Wasser erforderlich. In einem Bilanzversuche SAUSSURES mit *Vinea* betrug die Zunahme der Trockensubstanz 531 mg; davon entfielen 217 mg auf den aus dem Kohlendioxyd aufgenommenen Kohlenstoff, der Rest, 314 mg, mußte dem bei der Bildung der Kohlehydrate verarbeiteten Wasser zugesprochen werden. Somit wurden pro 1 mg gebildeter Trockensubstanz 0,59 mg Wasser, also die theoretisch verlangte Menge, gebunden. Aus einem anderen Versuche dieses Forschers mit *Mentha* berechnet sich jedoch die bei der Photosynthese gebundene Wassermenge zu nur 0,50 mg. Neuere Bilanzversuche dieser Art, die auch auf die Zusammensetzung der produzierten Substanz Rücksicht nehmen müßten, fehlen.

Aus der oben angeführten Assimilationsgleichung geht hervor, daß 1 Mol oder 44 g CO_2 zu ihrer Reduktion 112.333 cal. 1 g daher 2553 cal benötigt, entsprechend der Verbrennungswärme des gebildeten Zuckers. Wenn nun in Versuchen KRASCHENINNIKOWS² 1 qcm Blattfläche im Durchschnitt 5,626 g CO_2 assimiliert hat, so wäre ein Anstieg der Verbrennungswärme von $5,626 \times 2553 = 14.363$ cal zu erwarten gewesen, tatsächlich zeigte der experimentell ermittelte Anstieg dieselbe Größenordnung: 15.350 cal; dennoch lag er rund 1000 cal höher als der rechnerisch ermittelte Wert, was mit der Bildung von Stoffen höheren Calorieninhaltes erklärt werden könnte. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte auch PURIEWITSCH² in seinen Versuchen mit Blättern von *Polygonum saccharinense* und *Acer platanoides*; die dem Licht exponierten Blätter wiesen pro 1 g Trockensubstanz eine deutlich höhere Verbrennungswärme auf als die im Dunkeln gehaltenen ausgehungerten Kontrollblätter, deren Verbrennungswärme nur wenig höher lag als jene der Cellulose. Schon die Bildung von Disacchariden, noch mehr die der Stärke aus Hexose erheischt weitere Bindung von Energie und könnte zum Teil neben der miteinhergehenden Bildung von Eiweißstoffen die Differenz in den Verbrennungswärmen erklären. Denn für 1 g Glucose beträgt die Verbrennungswärme 3743 cal, für 1 g Saccharose 3945 und für 1 g Stärke 4183 cal. Andererseits aber zeigen auch diese Zahlen, daß die an die photosynthetische Bildung der Hexose sich anschließenden, zu Di- und Polysacchariden führenden Umwandlungen nur mehr mit verhältnismäßig geringer Wärmetönung verlaufen und von der Pflanze daher nur geringe energetische Leistungen erfordern³.

Die Ausnützung des auf die Pflanze fallenden Lichtes für die Zwecke der Photosynthese scheint unter natürlichen Verhältnissen, wenigstens nach den bisherigen Ergebnissen, klein zu sein. Sie hängt von der Intensität des bestrahlenden Lichtes, von der zur Verfügung stehenden CO_2 -Konzentration, von der Temperatur, vom Chlorophyllgehalt, der Größe und Stellung der Blattflächen und anderen Faktoren ab, deren Gestaltung in der Natur gegeben ist, und nur im Experiment willkürlich abgeändert werden kann. Unter natürlichen Verhältnissen be-

¹ KOSTYTSCHEW, S.: Ber. dtsh. bot. Ges. **39**, 319 (1921).

² Zitiert nach KOSTYTSCHEW: Pflanzenphysiologie **1**, 124 (1926).

³ KAERER, P.: Helvet. chim. Acta **3**, 620 (1920); **4**, 685 (1921) — Polymere Kohlehydrate, S. 84. Leipzig 1925.

trug die chemische Ausnützung des einstrahlenden Sonnenlichtes in Versuchen von BROWN und ESCOMBE¹ für *Polygonum Weyrichii* 0,49–1,67, *Tropaeolum majus* 0,78 bis 1,35, für *Petasites albus* 1,14 bis 1,28, *Helianthus annuus* 0,27 bis 0,66% der Gesamtstrahlung unter der Annahme, daß zur Reduktion von 1 cem Kohlendioxyd 5,02 cal erforderlich sind. PURIEWITSCH² ermittelte für die Blätter von *Acer platanoides* eine mittlere Ausnützung von 1,3, von *Polygonum sachalinense* eine solche von 3,6% bei Schwankungen von 0,6 bis 7,7%. PFEFFER³ berechnete aus dem Verbrennungswerte der in einem Oleanderblatt gebildeten Stärke die Ausnützung zu < 1% der gesamten auffallenden Sonnenenergie. Höher fallen die auf Feldflächen (nicht Blattflächen) sich beziehenden Werte aus, die PÜTTER⁴ aus der von verschiedenen Kulturpflanzen in guten Jahren pro Hektar erzeugten organischen Substanz und ihrem Verbrennungswerte errechnete; die geringste Ausnützung der Strahlung (< 1%), nur 1,84%, wies die Runkelrübe, die beste — 4,55% — der Rotklee auf, welche Werte bei Berücksichtigung der Atmungsverluste noch um 15% zu erhöhen wären. Für Kulturpflanzen bewegt sich nach DOJARENKO⁵ der mittlere technische Ausnutzungsquotient der Sonnenenergie zwischen 1,91 (Futterrübe) und 4,79 (Lupine), im Maximum beträgt er bei völliger Bedeckung des Bodens mit Blättern 8,78% (Winterweizen). Ein weitaus größerer Anteil der Sonnenenergie wird durch Umwandlung in Wärme zur Verdampfung des Wassers bei der Transpiration verwendet (in einem Versuche von BROWN und ESCOMBE 27,5% gegenüber 0,5% des chemisch ausgenützten Sonnenlichtes. Ein Teil der auf das Blatt auffallenden Strahlung wird schon an der Oberfläche des Blattes reflektiert, und ein anderer passiert das Blatt, ohne absorbiert zu werden.

In Versuchen läßt sich die photosynthetische Verwertung des Lichtes viel günstiger gestalten. Schon BROWN und ESCOMBE erhielten bei Abschwächung der Sonnenlichtintensität auf $\frac{1}{12}$, was ohne Beeinträchtigung der assimilatorischen Leistung möglich ist, höhere Zahlen: für ein *Tropaeolum*blatt 4,1% der Gesamtstrahlung, von der im Blatte 65–76% absorbiert wurden, also etwa 6% des absorbierten Sonnenlichtes. Auch BOSE⁶ fand für sein Versuchsobjekt, die Wasserpflanze *Hydrilla*, daß 7% des absorbierten Lichtes in den gebildeten Kohlenhydraten gespeichert wurden. Zu unerwartet hohen Ausnutzungsquoten gelangten WARBURG und NEGELEIN⁷. Der Bruchteil des in chemische Energie umgewandelten absorbierten Lichtes, die photochemische Energieausbeute, läßt sich durch den Quotienten $\frac{\text{pro Sekunde geleistete chem. Arbeit } (= U)}{\text{pro Sekunde absorbierte Strahlenenergie } (= E)}$ bzw. $\frac{U}{E} \cdot 100$ (in Prozenten) darstellen. E wurde bolometrisch, U aus der Menge des von der Versuchsalge *Chlorella* im Lichte produzierten Sauerstoffs ermittelt. Bei Bestrahlung einer sehr dichten *Chlorellasuspension*, die kein Licht mehr durchließ, mit gelbem und gelbrotem Lichte bei 10° C nahm U/E mit fallender Intensität der absorbierten Strahlung in logarithmischer Weise zu, um bei $\lim_{E \rightarrow 0} \frac{dU}{dE}$ für $E = 0$ einen Höchstwert zu erreichen, der sich durch Interpolation aus den experimentell ermittelten

¹ BROWN, H. u. F. ESCOMBE: Proc. roy. Soc. Lond. (B) **76**, 29 (1905).

² PURIEWITSCH, K.: Jb. Bot. **53**, 210 (1914).

³ PFEFFER, W.: Pflanzenphysiologie **1**, 331 (1897).

⁴ PÜTTER, A.: Naturwiss. **2**, 169 (1914). — Kritik dieser Zahlen bei F. BORNEMANN: Kohlensäure und Pflanzenwachstum, S. 28. Berlin 1923.

⁵ DOJARENKO, A. G.: J. Landw. Wiss. Moskau **1**, 7 (1924).

⁶ BOSE, J. CH.: La physiologie de la photosynthèse. Paris 1927.

⁷ WARBURG, O. u. E. NEGELEIN: Naturwiss. **10**, 647 (1922); **13**, 985 (1925) = Z. physik. Chem. **102**, 235 (1922); **106**, 191 (1923); **108**, 101 (1924) = Z. Elektrochem. **28**, 449 (1922). — Siehe auch E. Q. ADAMS: J. amer. chem. Soc. **48**, 292 (1926).

U/E -Werten zu 71 im Mittel berechnete. Im Durchschnitt wurden also 70% (vielleicht auch mehr) des absorbierten Lichtes in chemische Energie verwandelt. Für andere Spektralbezirke, in denen Maxima der Lichtabsorption durch das Chlorophyll liegen, ist U/E nicht größer, eher etwas kleiner als im Gelbrot. Hohe Ausnützung fand auch WURMSER¹ in seinen Assimilationsversuchen mit Meeresalgen.

Interessant ist in diesem Zusammenhange ein Vergleich mit der Energieausnützung kohlenstoffautotropher Bakterien, die aus der Oxydation anorganischer Substrate die zur Reduktion des Kohlendioxyds erforderliche Energie beziehen. Diese Ausnützung beträgt für nitrifizierende Bakterien nach MEYERHOF² 5%, für das schwefeloxydierende Bakterium *Sulfomonas thiooxydans* nach WAKSMAN und STARKEY³ 6,65% der bei der Oxydation der zugehörigen anorganischen Substrate frei gemachten Energie. Auch die Knallgasbakterien in RUHLANDS⁴ Versuchen nutzten den Verbrennungswert des Wasserstoffes für die C_2H_2 -Assimilation unter sehr ungünstigen Außenbedingungen mit nur etwa 4%, unter optimalen Verhältnissen aber mit 20% aus, erreichten also fast ein Drittel der photochemischen Energieausbeute durch *Chlorella* in den eben erwähnten Untersuchungen WARBURGS.

Weil bei der Photosynthese ein Teil der absorbierten Strahlung in chemische Energie umgesetzt wird, besteht die Möglichkeit, daß das assimilierende Blatt von dem einfallenden Lichte mehr absorbiert als ein Blatt, das durch Kohlensäureentzug an der Assimilation gehindert wird (Photochemische Extinktion). DETLEFSEN gab den Absorptionsunterschied solcher Blätter mit etwa 1%, PURIEWITSCH mit 1–2,6% der auf das Blatt fallenden Gesamtenergie an. URSPRUNG hingegen vermochte mit einer sehr exakten Methode, die ihm noch eine Extinktion von 0,1% des auffallenden Lichtes zu erkennen gestattet hätte, keine Extinktion dieser Größenordnung zu finden⁵.

Die Reduktion von Nitraten und anderen Nährstoffen in höheren Pflanzen.

Wenn man einer Pflanze die üblichen hochoxydierten und wasserstofffreien Nährsalze (Stickstoff als Nitrat) verabfolgt, so kann aller in ihr gebundener Wasserstoff nur von dem aufgenommenen Wasser herrühren. Daß der in den Körpersubstanzen der Pflanze enthaltene Sauerstoff nicht allein dem Wasser und der aufgenommenen Luft, sondern zum Teil auch den aufgenommenen sauerstoffreichen Nährsalzen entnommen wird, ergeben Bilanzversuche. So konnte SCHLOESING d. J.⁶, der *Holcus lanatus* in einem mit den notwendigen Nährsalzen und Wasser versetzten Sande in einem abgeschlossenen Gasraume auskeimen ließ, zeigen, daß die am Ende des Versuches in den 22–35 cm hoch gewordenen Pflanzen vorgefundene Sauerstoffmenge (704 mg) größer war als die Differenz zwischen dem mit dem Wasser aufgenommenen Sauerstoff (848 mg berechnet aus den in den Pflanzen vorgefundenen 106 mg Wasserstoff) und dem von den Pflanzen abgegebenen Sauerstoff (297 mg). Das gegenüber dieser Differenz von 551 mg Sauerstoff in den Pflanzen aufgefundene Plus von 153 mg Sauerstoff wäre auf Rechnung der durch die Wurzeln aufgenommenen hochoxydierten Salze zu setzen.

¹ WURMSER, R.: C. r. Acad. Sci. **177**, 644 (1923). — C. r. soc. biol. **95**, 1237 (1926).

² MEYERHOF, O.: Pflügers Arch. **164**, 353 (1916).

³ WAKSMAN, S. A. u. R. L. STARKEY: J. gen. Physiol. **5**, 285 (1923).

⁴ RUHLAND, W.: Jb. Bot. **63**, 384 (1924).

⁵ DETLEFSEN, E.: Arb. bot. Inst. Würzburg **3**, 534 (1888). — PURIEWITSCH, K.: Jb. Bot. **53**, 210 (1914). — URSPRUNG, A.: Ber. deutsch. bot. Ges. **36**, 122 (1918).

⁶ SCHLOESING, M. TH.: C. r. Acad. Sci. **115**, 1017 (1892).

Unter diesen müssen die Nitrate und Sulfate bei der Synthese von Eiweißstoffen und anderer NH- oder SH-haltiger Stoffe in der Pflanze eine Reduktion erfahren. Auch das Wasser muß im Pflanzenkörper reduziert werden, denn nur die Kohlehydrate enthalten Wasserstoff und Sauerstoff im Verhältnis 2 : 1 („Reduzierender Charakter der Pflanze“). So zog SCHLOESING (wie schon früher DEHERAIN und MAQUENNE) daraus, daß seine Versuchspflanzen weniger Sauerstoff enthielten als dem Verhältnis zum Wasserstoff im Wasser entsprach, den Schluß, daß dieses Manko an Sauerstoff durch dessen Abgabe mit der Kohlensäure zustandekomme. WARBURG und NEGELEIN¹ fanden bei Bestrahlung ihrer Versuchsalge *Chlorella* bei Abwesenheit von Kohlendioxyd eine aus der Reduktion des Wassers und der aufgenommenen Nitrate sich ergebende Ausscheidung von Sauerstoff, die aber nur $\frac{1}{10}$ des bei Darreichung von Kohlensäure seitens der assimilierenden Alge abgegebenen Sauerstoffs betrug.

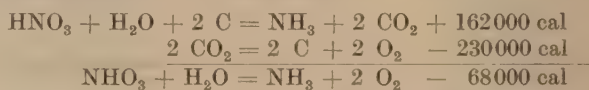
Den letztgenannten Forschern gelang die Messung der durch die summarische Formel:



veranschaulichten und im gewöhnlichen Stoffwechsel gegen die Oxydation der Brennstoffe völlig zurücktretenden Reduktion der Salpetersäure an *Chlorella*: bei Darbietung eines Salpetersäure-Nitratgemisches konnte der Betrag der Nitratreduktion im Dunkeln auf 50%, im Lichte auf 150% des Gesamtstoffwechsels gesteigert werden. Die in das genannte Gemisch übertragene Alge schied um 50% Kohlendioxyd mehr als bei der normalen Sauerstoffatmung ($\text{O}_2 + \text{C} = \text{CO}_2 + 115000 \text{ cal}$) in KNOPScher Nährlösung aus, außerdem auch Ammoniak:



Dieser mit dem Freiwerden von Energie verbundene Vorgang ähnelt der Reaktion von Salpeter und Kohle bei der Explosion des Schießpulvers, wo aber Stickstoff und Kohlenoxyd als Endprodukte auftreten. Bei ungenügendem Sauerstoffzutritt entstand statt Ammoniak giftiges Nitrit, so daß die Alge abstarb. Im Licht aber bildete *Chlorella* in dem Säure-Nitratgemisch die 2- bis 3fache Menge an Ammoniak und an Stelle der im Dunkeln produzierten Kohlensäure $2\frac{1}{2}$ - bis 3mal soviel Sauerstoff, weil das bei der Nitratreduktion entstandene Kohlendioxyd von der grünen Alge im Lichte reduziert wurde. Es ergibt sich daher aus der Summierung der beiden Gleichungen:



als Bilanz: die notwendige Energiezufuhr von 68000 cal erfolgt durch das im Chlorophyll absorbierte Licht.

Die Atmung der Pflanzen.

Der Sinn der Atmung, eines energieliefernden, der Kohlensäureassimilation gerade entgegengesetzten Prozesses, im Stoffwechsel der grünen Pflanze, die eben durch die Photosynthese ihre hervorragende Befähigung zur Ausnützung strahlender Energie erweist, scheint zunächst unklar. Wenn man aber bedenkt, daß die Pflanzen auch bei Abwesenheit von Licht Arbeitsleistungen zu vollbringen haben, von denen manche wie z. B. das Wachstum im Dunkeln sogar energiereicher als am Lichte verlaufen können, daß sie die Lichtenergie nur in Form von chemi-

¹ WARBURG, O. u. E. NEGELEIN: Biochem. Z. **110**, 66 (1920) · Naturwiss. **8**, 594 (1920) — Ber. Physiol. **2**, 176 (1920).

cher Energie zu speichern vermögen und im wesentlichen nur auf dem Wege über chemische Energie in andere Energieformen (ausgenommen Wärme) umzusetzen scheinen, so erscheint die Veratmung organischer Verbindungen mit Hilfe des Sauerstoffes oder ihre mit Freimachung von Energie verlaufende Spaltung geradezu als der Schlüssel zur Erlangung der in den Assimilaten aufgespeicherten Energie. Dazu kommt noch die Bedeutung, welche die Atmungsoxydationen im intermediären Stoffwechsel der Pflanze durch ihre Verquickung und Kopplung mit anderen Reaktionen besitzen (s. S. 353). So erscheint denn das Fortbestehen der Kohlenstoffveratmung auch während der Lichtabsorption und ihre allgemeine Verbreitung verständlich; sie fehlt auch nicht den wasserstoffoxydierenden Bakterien¹, und daß sie wahrscheinlich auch den übrigen „Anorgoxydanten“ nicht abgeht, dafür spricht die Abfangung von Acetaldehyd bei Ammoniak und Thiosulfat oxydierenden Bakterien². Diese Bakterien dürften somit einen dem der höheren autotrophen Pflanze durchaus analogen Atmungsstoffwechsel besitzen.

Der Respirationsquotient ist im Gegensatz zum assimilatorischen Koeffizienten nicht so eindeutig. Das Verhältnis der aufgenommenen Sauerstoffmenge zu der des abgegebenen Kohlendioxyds kann meist nur im Verein mit der chemisch-analytischen Untersuchung des pflanzlichen Stoffwechsels Aufschluß über die Art der in der Pflanze verbrannten Stoffe und den Grad ihrer Oxydation zu geben³. Nach den von PALLADIN und THUNBERG⁴ entwickelten Vorstellungen ist der Sauerstoff der ausgeatmeten Kohlensäure nicht der eingeatmete Sauerstoff, sondern stammt teils aus sauerstoffhaltigen Nährstoffen, teils aus dem zugeführten Wasser.

Für die quantitative Feststellung der schon SAUSSURE bekannten Bildung von Wasser bei der Atmung fehlt es an umfassenden Arbeiten⁵. Nach LASKOWSKY wird von Cucurbitakeimlingen bei niederen Temperaturen 1 mg Wasser bei Abgabe von 2 mg Kohlendioxyd gebildet; im Falle vollständiger Verbrennung von Zucker wäre das Verhältnis 1 : 2,44 zu erwarten.

Die Pflanze ist ein poikilothermer Organismus. Die von ihr bei der Atmung produzierte Wärme reicht für gewöhnlich nicht aus, die Eigentemperatur des Pflanzenkörpers über die der Umgebung nennenswert zu erhöhen, geschweige denn die Pflanze von dieser unabhängig zu machen. Ein Teil der gebildeten Wärme wird bei der Verdampfung des Wassers (Transpiration) an der großen Oberfläche der Luftorgane, vornehmlich der relativ lebhaft atmenden Blätter verbraucht, so daß selbst diese Endform der energetischen Umsetzungen in der Pflanze bis zu einem gewissen Grade noch im Dienste ihres so ökonomischen Stoffwechsels steht. Die geringe Erwärmung, die in wasserdampfgesättigten Raum gestellte Pflanzen erfahren, scheint denn auch mitzuwirken, daß die Pflanzen selbst unter diesen erschwerenden Bedingungen mit der Abgabe von Wasserdampf fortfahren⁶. Unter Wasser lebende Pflanzen und Organe verlieren die Wärme besonders rasch an die Umgebung. Wenn auch Atmung, Wärmebildung und Wachstum

¹ RUHLAND, W.: Ber. dtsch. bot. Ges. **40**, 180 (1922). — Jb. Bot. **63**, 384 (1924).

² KLEIN, G. u. F. SVOLBA: Z. Bot. **19**, 65 (1926).

³ MAYER, AD.: Ernährung der grünen Gewächse (1920), 108. — KOSTYTSCHEW, S.: Lehrbuch der Pflanzenphysiologie (1926), 457 ff. — Siehe auch z. B. den komplizierten Vorgang der O₂-Aufnahme und CO₂-Abgabe durch keimende Samen: G. FRIETINGER: Flora (Jena) **22**, 167 (1927).

⁴ PALLADIN, W.: Z. Garungsphysiol. **1**, 91 (1912). — THUNBERG, T.: Naturwiss. **10**, 417 (1922).

⁵ Oudemans u. Ratwienhoff: Linnæa **14**, 213 (1858/59). — LASKOWSKY, N.: Landw. Versuchsstat. **17**, 219 (1874). — Zunahme des Wassergehaltes in atmenden Samen und reifen Früchten: S. N. BABCOCK: Research. Bull. **22**, 87 (1912). Wisconsin Exp. Sta.

⁶ Lit. bei A. BURGERSTEIN: Transpiration der Pflanzen, 121. Jena 1904.

nicht immer und nicht streng parallel gehen, so zeigen doch häufig rasch wachsende Pflanzen mit ihrer lebhaften Atmung eine höhere Wärmeproduktion, wie z. B. wachsende Keimlinge oder sich entfaltende Knospen. Auch anaerobe Pflanzen und unter niedriger Sauerstoffspannung gehaltene Pflanzenorgane weisen eine gewisse, im Verhältnis zu den Aeroben allerdings meist geringere positive Wärmetönung auf. Ob bei der Pflanze ähnlich wie beim Tiere durch gesteigerte Leistung die Wärmeproduktion erhöht wird, steht mangels eingehender Untersuchung nicht fest. Zwar gelingt es leicht, die Wärmebildung bei rasch wachsenden Keimlingen nachzuweisen, doch können sich auch ausgewachsene Pflanzenorgane stark erwärmen¹.

Quantitative Untersuchungen über den energetischen Gesamtumsatz in der Pflanze stecken noch in den Anfängen². Die methodischen Schwierigkeiten sind hier allerdings sehr groß. Abgesehen davon, daß die Bestimmung der Verbrennungswärme eines Stoffes seine energetische Leistungsfähigkeit im Stoffwechsel der Pflanze unzureichend beschreibt, z. B. seine osmotische Leistung nicht erfaßt, werden bei der Höhe des mechanischen Wärmeäquivalentes auch anscheinlichere mechanische Arbeitsleistungen der wachsenden Pflanze calorimetrisch sehr schwer zu fassen sein. Die Lösung der hier einschlägigen Fragen birgt nicht nur theoretisches, sondern auch praktisches Interesse³. Wenn nämlich, wie anzunehmen sein dürfte, die Strahlungsenergie der Sonne den im Freien wachsenden Pflanzen, also auch den Kulturpflanzen, nicht in namhaftem Überschuß zur Verfügung steht, dann könnte sich ein größerer Arbeitsaufwand, wie ihn das wachsende Wurzelsystem zur Überwindung der Widerstände im Boden leistet, in einer Depression der Erträge bemerkbar machen. Einige der wenigen quantitativen Untersuchungen haben zu dem Ergebnis geführt, daß, ähnlich wie beim Tier, die von der Pflanze produzierte Wärme gleich der bei der Atmung (Gärung) aktivierten chemischen Energie befunden wurde. Auch wenn die dabei freigemachte Energie zuletzt so gut wie ganz als Wärme auftritt, so läßt sich einerseits nicht erkennen, welche Umwandlungen sie auf dem Wege dahin durchgemacht hat, und andererseits muß doch ein Teil derselben zur Schaffung der maschinellen Struktur der lebenden Pflanze gedient haben, an die die Umwandlung der Energie gebunden ist. RUBNER⁴ bestimmte experimentell die bei der alkoholischen Vergärung des Zuckers durch Hefe frei werdende Gärungswärme mit 24,00 kcal pro 1 g Mol. Glucose, was mit der von ihm nach der PASTEURSchen Gärungsgleichung berechneten Wärmetönung der Gärung (24,05 kcal) übereinstimmen würde. EULER⁵ veranschlagt diese jedoch auf 27 kcal, so daß 3 kcal der bei der Gärung frei gewordenen Energie in der Zelle gebunden würden. Nach RODEWALDS⁶ Messungen an Äpfeln und Kohlrabiknollen deckt sich die von ihnen entbundene Wärme fast ganz mit jener, die sich aus ihrem respiratorischen Gasaustausch unter Annahme einer vollständigen Verbrennung von Kohlehydraten errechnen läßt. In keimenden Samen wird die im Atmungsprozeß entbundene Energiemenge nur zum Teil in Wärme umgesetzt, der Rest wird von der bei der Keimung zurückbleibenden Trockensubstanz, mutmaßlich in den sich bildenden

¹ BENECKE-JOST: Pflanzenphysiologie **1**, 417.

² NATHANSOHN, A.: Der Stoffwechsel der Pflanzen 395ff. (1910).

³ PFEFFER, W.: Studien zur Energetik. Abh. sächs. Ges. Wiss. **18** (31), 204, 208 (1890) (1893). — PFEFFER, TH., A. HEPNER u. L. FRANK: Mitt. landw. Inst. Breslau **4**, 351 (1908). EHRENBERG, P.: Fühl. landw. Ztg. **59**, 12, 267 (1910). — MITSCHERLICH, E. A.: Flenda **58**, 385 (1909); **59**, 261 (1910).

⁴ RUBNER, M.: Rubners Arch. f. Physiol. **1912**, Suppl. Sitzgsber. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. **107**, 124 (1912).

⁵ EULER, H. u. P. LINDNER: Chemie der Hefe, S. 246. Leipzig 1915.

⁶ RODEWALD, H.: Jb. Bot. **18**, 342 (1887); **19**, 291 (1888). — J. Landw. **31**, 407 (1883).

Eiweißstoffen, zurückgehalten. BONNIER¹ gelangte für Erbsen und Gerste zu dem Schlusse, daß sie während der Keimung sogar mehr Wärme produzieren als sie nach dem Sauerstoffverbrauch oder der Kohlensäureabgabe bei der Atmung vorgenommene Rechnung ergibt, und nahm daher noch ein Nebenhergehen exothermer Spaltungen während der Keimung an. Dieser Unterschied nimmt mit fortschreitendem Wachstum ab, um während der Blütezeit in das Gegenteil umzuschlagen. DOYER² fand jedoch für Weizenkeimlinge, daß der aus der Verbrennungswärme der Körner vor und nach der Keimung bei 20° C ermittelte Energieverlust größer ist als die bei dieser Temperatur abgegebene Wärme; der während der ersten 7 Keimungstage zunehmende Energieverlust erfährt am 2. und 3. Tage die größte Steigerung, während die gleichfalls zunehmende Wärmeproduktion zwischen dem 3. und 4. Tage, die Atmung während der beiden ersten Tage am stärksten zunimmt. Der Vergleich des produzierten Wärmequantums mit dem aus den Verbrennungswärmen der Trockensubstanzen vor und nach dem Versuch sich ergebenden Energieverlust gibt einen gewissen Einblick in die Ausnützung der durch die Atmung aktivierten Energie; ist die von der Pflanze gebildete Wärme kleiner als der genannte Energieverlust, so besagt dies, daß sich die bei der Atmung freigewordene Energie außer in Wärme zum Teil noch in andere Energieformen umgewandelt hat. Da am 2. und 3. Tage der kleinste Bruchteil der Atmungsenergie als Wärme abfiel, ist in dieser Zeit die Ausnützung jener am günstigsten gewesen.

Hinsichtlich der Atmungsintensität verschiedener Pflanzenorgane sei auf die Zusammenstellungen bei CZAPEK und KOSTYTSCHEW³ verwiesen. Wie nicht anders zu erwarten war, konnten Beziehungen der Atmungsintensität zur Oberflächenentwicklung bei höheren Pflanzen nicht festgestellt werden⁴. Wenn auch die Atmungsgröße bei Pflanzen im allgemeinen niedriger als bei Tieren ist, so reicht sie doch in gewissen Fällen an diese heran, so bei rasch sich vermehrenden Bakterien oder raschwüchsigen Pilzen, Keimlingen u. a. Dasselbe gilt auch von dem Ausmaß der produzierten Wärme. Die von keimenden Samen täglich entbundene Wärme beträgt nach den Berechnungen von LEICK⁵ für

1 Erbse	1 Weizenkorn	1 Maiskorn	1 Bohne	
17,3	4,1	46,1	55,3	cal.

Keimende Fettsamen produzieren noch mehr Wärme infolge der höheren Verbrennungswärme der Öle. Unter anaeroben Bedingungen ist die Wärmeabgabe natürlich eingeschränkt⁶. Der Vergleich der Verbrennungswärmen im Samen und Keimling läßt den großen Energieabfall während der Keimung erkennen⁷.

Die elementare Zusammensetzung der Nahrungsstoffe autotropher Pflanzen und die Substituierbarkeit einzelner Elemente.

Für die Ermittlung der zur Ernährung der höheren Pflanzen unbedingt erforderlichen Elemente, für die Beantwortung der Frage nach ihrer Ersetzbarkeit

¹ BONNIER, G.: Ann. sci. nat. Bot. (7) **18**, 1 (1893).

² DOYER, L. C.: Rec. Trav. bot. néerl. **12**, 369 (1915).

³ CZAPEK: Biochemie **3**, 14. — KOSTYTSCHEW, S.: Pflanzenphysiologie **1**, 455 (1926).

⁴ HÉE, A.: C. r. Acad. Sci. **178**, 589, 1570 (1924).

⁵ LEICK, E.: Beih. z. bot. Zbl. **33**, 309 (1917).

⁶ ERIKSSON, J.: Unters. bot. Inst. Tübingen **1**, 105 (1881). — MOELLER, H.: Ber. dtsh. bot. Ges. **2**, 306 (1884).

⁷ RODEWALD, J.: Landw. **31**, 407 (1883). — ZBOROVSZKY, A.: Biochem. Z. **193**, 122 (1928). — TERRONNE, E. F. u. Mitarbeiter: Ann. de physiol. et physicochim. biol. **2**, 172 (1926); ref. in Ber. Biol. **2**, 338 (1927).

durch verwandte Grundstoffe hat die Wasser- und Sandkultur¹ als Differenzmethode ungeachtet der ihr anhaftenden Mängel unschätzbare Dienste geleistet, während die chemische Analyse der Pflanze infolge der großen Schwankungen in der Zusammensetzung, besonders der Pflanzenasche, hier versagen mußte.

Außer Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff, jenen Elementen, welche die autotrophe Pflanze hauptsächlich aus dem aufgenommenen Kohlendioxyd und Wasser bezieht, brauchen alle höheren Pflanzen² zu ihrer Ernährung, soweit unsere Erfahrungen eine Verallgemeinerung gestatten, noch weitere sieben Elemente, die sie meist in Gestalt dissoziierter Salze mit Hilfe ihrer Wurzeln aufnehmen, und zwar: Stickstoff (in Form des NO_3^- oder NH_4^+), Schwefel (SO_4^{2-}), Phosphor (HPO_4^{2-}), Kalium, Calcium, Magnesium und Eisen. Weil die Vorkonzentration auch nur eines der angeführten Elemente früher oder später (nach Maßgabe der im Samen enthaltenen Nährstoffreserven) zum Absterben der Pflanze führt und das Fehlen eines Elementes auch nicht durch sonstige Variierung der Nährlösung wettgemacht werden kann, sind sie alle für die Pflanzenernährung unentbehrlich und können sich gegenseitig auch nicht vertreten. Auch seitens verwandter Elemente kommt höchstens nur eine teilweise Ersetzbarkeit der genannten notwendigen Elemente in Frage. Die Wasser- und Sandkultur bietet aber auch die Möglichkeit zu untersuchen, ob irgend ein nicht gerade lebenswichtiges Element den Ertrag erhöht oder erniedrigt und in welcher Form und Menge es diese Wirkung entfaltet. Über die Aufgabe, welche den einzelnen Nahrungselementen im inneren Stoffwechsel der Pflanze zukommt, vermögen diese Kulturmethoden nichts auszusagen, hier hilft bis zu einer gewissen Grenze die chemische Untersuchung des Pflanzenkörpers weiter, die schon für eine ganze Reihe von Elementen ihre konstitutive Beteiligung an der Zusammensetzung gewisser Pflanzenstoffe nachgewiesen hat. Dies trifft selbstverständlich für Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff, ferner für den Stickstoff und Schwefel, die Konstituenten der Eiweißstoffe und anderer Verbindungen zu. Auch der Phosphor tritt in Form der sich leicht veresternden Phosphorsäure in Nucleoproteide, Lecithine, Phytin und andere Stoffe ein. Ähnliches gilt für das Calcium, das in Bindung an organische Säuren, in den Pektinsubstanzen der pflanzlichen Zellmembranen und anderorts auftritt, desgleichen für das Magnesium, dem einzigen Aschenbestandteile des Chlorophylls. Obgleich auch andere Elemente im Pflanzenkörper sicherlich in organische Bindungen eingehen, ist darüber noch wenig bekannt. Nur das Kalium soll innerhalb der Pflanze zur Gänze in Form seines Ions erhalten bleiben³, was mit der leichten Verschieblichkeit und Auswaschbarkeit dieses Elementes in Übereinstimmung stünde⁴.

Wie beim Tier liegt auch in der Pflanze die Bedeutung der Aschenstoffe nicht ausschließlich in ihrer spezifischen Nährwirkung, sondern es kommt ihnen ein nicht minder wichtiger Einfluß auf das physikalisch-chemische Gebiet im intermediären Stoffwechsel der Pflanze zu; man denke an die große Bedeutung der Ionen für die kolloiden Zustände, die Permeabilität und den Turgor der Zelle, an die Salzwirkungen auf Enzyme u. a. Hier sei nur darauf verwiesen, daß gerade

¹ Lit. bei CZAPEK: Biochemie 3, 476ff. — MAYER, AD.: Die Ernährung der grünen Gewächse, S. 266. (1920). — PFEIFFER, TH.: Der Vegetationsversuch, Berlin 1918.

² Über das Nährstoffbedürfnis der Algen und die Frage der Notwendigkeit des Calciums: MOLISCH H.: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. 104, 1 (1895). — PRINGSHEIM, E. G.: Planta (Berl.) 2, 555 (1926). — EILERS, H.: Rec. Trav. bot. néerl. 23, 362 (1926).

³ KOSTYTSCHEW, S. u. P. ELIASBERG: Hoppe-Seylers Z. 111, 228 (1920).

⁴ RIPPPEL, A.: Biochem. Z. 187, 272 (1927) und die dort zitierte Literatur. Betreffs der Verschieblichkeit des K im Verhältnis zum Na vgl. G. ANDRÉ u. E. DEMOUSSY: Bull. Soc. de chim. biol. 9, 861 (1927).

von diesen Gesichtspunkten aus eine partielle Substituierbarkeit auch sonst unentbehrlicher biogener Elemente möglich und verständlich erscheint.

Die in vielen Pflanzen in bedeutender Menge vorkommende Kieselsäure gilt seit den Untersuchungen von SACHS für Gramineen als entbehrlich, auch für andere sonst Kieselsäurereiche Pflanzen wie *Lithospermum* (HÖHNEL¹). Doch mahnen neuere Befunde² an Reis und Hirse zur Vorsicht. Für Schachtelhalme ist die Notwendigkeit des Si nicht erwiesen, wohl aber für Diatomeen (RICHTER)³. Abgesehen von ökologischen Deutungsversuchen wurde gelegentlich auch auf eine ertragsteigernde Wirkung der Kieselsäure hingewiesen, in jüngster Zeit durch LEMMERMANN und WIESSMANN⁴, die nicht nur bei Gramineen, sondern auch bei Leguminosen und Cruciferen durch Kieselsäuregaben, besonders bei einer unzureichenden Phosphorsäureversorgung höhere Erträge erzielten, nachdem schon ähnliche Beziehungen in Rothamsted für Gerste von HALL und MORISON⁵ für Cerealien festgestellt worden waren. Kalk und Kieselsäure zeigen vielfach ein vikariierendes Verhältnis⁶, Kalk kann vermutlich partiell Kieselsäure vertreten⁷.

Trotz seiner großen Verbreitung in Pflanzen⁸, besonders in Strandpflanzen, ist das Natrium als entbehrlich zu bezeichnen, auch für typische Halophyten wie *Salicornia herbacea*⁹ u. a. Für seine Nützlichkeit, die in einer teilweisen Ersetzbarkeit des Kaliums bestehen dürfte, sprechen zahlreiche Versuche¹⁰. Hinsichtlich der Entbehrlichkeit des Chlors sind die Ansichten geteilt¹¹; für Halophyten ist sie von KNOP¹² nur an *Psamma arenaria* erwiesen worden; die älteren Angaben von NOBBE über die Notwendigkeit des Chlors für die Stärkeabwanderung aus den Blättern des Buchweizens sind nicht unwidersprochen geblieben¹³; für einen geringen Chlorbedarf desselben sprechen sich PFEIFFER und SIMMERMACHER¹⁴ aus, desgleichen FARSKY¹⁵ für ein Chlorbedürfnis des Hafers und der Gerste.

¹ SACHS, J.: Flora (Jena) **20**, 53 (1862). — HÖHNEL, F. v.: *Haberlandts wiss. prakt. Unters.* **2**, 160 (1877).

² RICHTER, O.: *Fortschr. Landw.* **1**, 637 (1926). — SOMMER, A. L.: *Univ. California Publ. agric. Sci.* **5**, Nr 2 (1926).

³ RICHTER, O.: *Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien. Math.-naturwiss. Kl. I* **115**, 27 (1906).

⁴ LEMMERMANN, O. u. H. WIESSMANN: *Z. Pflanzenernährg (A)* **1**, 185 (1922); **4**, 265, 326 (1925). — BUTKOWITSCH, W. S.: *Biochem. Z.* **161**, 468 (1925). — NANJI, D. R. u. W. S. SHAW: *J. Soc. chem. Ind.* **44**, 1. — NĚMEC, A.: *Biochem. Z.* **190**, 42 (1927). — BRECHLEY, W. E. u. E. T. MASKELL: *Ann. of Biol.* **14**, 45 (1927).

⁵ RUSSEL, E. J. (H. BREHM): *Boden und Pflanze*, S. 59. Dresden (1914). — HALL, A. D. u. C. G. T. MORISON: *Proc. roy. Soc. Lond. B* **77**, 455 (1905).

⁶ CZAPEK: *Biochemie* **2**, 449.

⁷ WOLFF, E.: *Landw. Versuchsstat.* **20**, 395 (1877).

⁸ BERTRAND, G. u. J. PERIETZIANU: *C. r. Acad. Sci.* **184**, 645 (1927). — Aschenanalysen von Halophyten: J. ZELLNER: *Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. IIb* **135**, 585 (1926).

⁹ BATALIN, A.: *Bot. Zbl.* **21**, 254 (1885); **24**, 92 (1886). — HALKET: *Ann. of Bot.* **29**, 143 (1915). — Nach neueren Untersuchungen B. KELLERS [zitiert bei KOSTYTSCHEW: *Pflanzenphysiologie* **1**, 283 (1926)] soll allerdings NaCl für *Salicornia* nützlich sein. — Notwendigkeit des Na für eine marine Diatomee: O. RICHTER: *Denkschr. Wiener Akad. Wiss.* **84**, 660 (1909).

¹⁰ Zusammenfassung durch E. BLANK: *Fuhl. landw. Ztg* **65**, 441, 508 (1916). — MITSCHERLICH, E. A.: *Landw. Jb.* **51**, 473 (1918). — PFEIFFER, TH. u. A. RITTEL: *J. Landw.* **68**, 255 (1920). — MARKWORT, P.: *Z. Ver. deutsch. Zuckerind.* **71**, 167 (1921). — ARNDT, J.: *Die Ernährung der Pflanze* **18**, 177 (1922). — METZ, K.: *Ebenda* **19**, 132 (1923). — LOMAS-STEZ, S.: *Soil Sci.* **18**, 353 (1924). — MASCHHAUPT, J. G.: *Ref. Z. Pflanzenernährg (B)* **4**, 459 (1925). — LIPMAN, C. B.: *Soil Sci.* **22**, 303 (1926). — HEINRICH, H.: *Z. Pflanzenernährg (A)* **10**, 299 (1927/28).

¹¹ CZAPEK: *Biochemie* **2**, 518.

¹² KNOP: *Ber. Sachs. ges. Wiss.* **1869**, 19.

¹³ MAYER, AD.: *J. Landw.* **49**, 41 (1901). — KOENIG, P.: *Verh. Naturf. u. Ärzte* **1911**, 261.

¹⁴ PFEIFFER, TH. u. SIMMERMACHER: *Landw. Versuchsstat.* **88**, 105 (1916).

¹⁵ FARSKY, F.: *Z. landw. Vers.wes. Österr.* **21**, 161 (1918).

Auch andere als entbehrlich angesehene Elemente sind in Pflanzenaschen, wenn auch meist in geringeren Mengen, verbreitet anzutreffen, so das interessante Mangan und Aluminium, auf dessen Bedeutung in neuerer Zeit besonders STOKLASA¹ die Aufmerksamkeit gelenkt hat. Auf die Rolle des Bors als eines wenigstens für manche Pflanzen unentbehrlichen Nährstoffes werfen die Untersuchungen WARINGTONS und BRENCHELYS² einiges Licht. Die Bedeutung des Zinks und Kupfers für gewisse Pilze erhellt aus den Arbeiten BORTELS und ROBERGS³. Die Angabe von MAZÉ, daß kleine Mengen von Fluor für die normale Entwicklung der Maispflanze erforderlich seien, findet in den Versuchen PFEIFFERS keine Stütze⁴. Auch über die ernährungsphysiologische Bedeutung des Jods⁵, von MAZÉ für Mais gleichfalls als unentbehrlich angesehen, eines besonders in Meeresalgen, aber auch in anderen Pflanzen auftretenden Elementes, läßt sich heute nichts Bestimmtes aussagen, und dasselbe gilt für die übrigen in geringen Mengen in den Pflanzen vorkommenden Elemente⁶.

Alle Versuche, eines der für die Ernährung der höheren Pflanzen unerläßlichen Elemente durch andere zur Gänze zu ersetzen, sind mißlungen⁷.

Der Minimalbedarf der höheren Pflanzen an den einzelnen Nährstoffen.

Die Frage nach dem Minimalbedarf der Pflanze an einem Nährstoff kann einmal so aufgefaßt werden, daß man untersucht, welche minimalste Konzentration eines Nährstoffes außerhalb der Pflanze noch zulässig ist, um seine Aufnahme und damit seine Verarbeitung zu Pflanzenmasse zu gewährleisten.

¹ Mangan: WESTER, D. H.: Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **32**, 16 (1922). — Biochem. Z. **118**, 158 (1921). — BERTRAND, G. u. M. ROSENBLATT: Ann. Inst. Pasteur **36**, 144 (1922). C. r. Acad. Sci. **174**, 491 (1922). — Bull. Soc. bot. France (4) **29**, 910 (1920); **31**, 125 (1922).

Heilung der Dörrfleckenkrankheit des Hafers durch Mangan: HILTNER, E.: Landw. Jb. **60**, 689 (1924). — Mn und Zn in Weizenkörnern: M. JAVILLIER: C. r. Acad. agric. **12**, 721, 727 (1926). — Aluminium: J. STOKLASA: Über Verbreitg des Al. in der Natur. Jena 1922. — Biochem. Z. **128**, 35 (1922). — SOMMER, A. L.: Ref. Fortschr. Landw. **2**, 440 (1927).

² WARINGTON, K.: Ann. of Bot. **37**, 629 (1923). — BRENCHELY, W. E. u. Mitarbeiter: Proc. roy. Soc. Lond. B **98**, 373 (1925). — Ann. of Bot. **41**, 167 (1927). — MEVUS, W.: Jb. Bot. **69**, 119 (1928).

³ BORTELS, H.: Biochem. Z. **182**, 301 (1927). — ROBERG, M.: Zbl. Bakter. II **74**, 333 (1928).

⁴ MAZÉ: C. r. Acad. Sci. **160**, 211 (1915). — PFEIFFER, TH. u. Mitarbeiter: Landw. Versuchsstat. **89**, 218 (1917).

⁵ Meeresalgen: Lit. bei ČZAPEK: Biochemie **2**, 359. — MENAGER, Y.: C. r. Acad. Sci. **173**, 931 (1921). — FREUDLER, P. u. Mitarbeiter: C. r. Acad. Sci. **173**, 1116 (1921). — CHEMIN, E. u. R. LEGENDE: Ebenda **183**, 904 (1926). — SAUVAGEAU, C.: Ebenda **183**, 1006 (1926). — Bull. stat. biol. d'Arcachon **22** (1925); **24** (1927). — Andere Pflanzen: WINTERSTEIN, E.: Hoppe-Seylers Z. **104**, 54 (1919). — FELENBERG, TH. V.: Erg. Physiol. **25**, 176 (1926). — Biochem. Z. **188**, 326 (1927). — SCHARRER, K. u. J. SCHWAIBOLD: Ebenda **185**, 405 (1927). — Fortschr. Landw. **2**, 119, 249 (1927). — STOKLASA, J.: Biochem. Z. **176**, 38 (1926).

⁶ Einige neuere Arbeiten: Brom: C. SAUVAGEAU: Bull. Stat. Biol. d'Arcachon **23** (1926). — HOAGLAND, D. R. u. Mitarbeiter: J. gen. Physiol. **10**, 121 (1926). — Titan: GELLMANN: J. Landw. **68**, 107 (1920). — NĚMEC, A. u. V. KÁŠ: Biochem. Z. **140**, 583 (1923). — LITTMANN, O. V.: Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 426 (1925). — Selen: R. FRITSCH: Hoppe-Seylers Z. **109**, 186 (1920). — STOKLASA, J.: Biochem. Z. **130**, 604 (1922). — Kupfer: C. P. WHITE: Lancet **201**, 701 (1921). — KEILHOLZ: Ref. Zbl. Bakter. II **57**, 434 (1922). — Kobalt u. Nickel: G. BERTRAND u. MAKROGATZ: C. r. Acad. Sci. **175**, 458 (1922). — VERNADSKY: Ebenda, S. 382. — Ti, Ba, Sr, Li: W. P. HEADDEN: Exp. Stat. Rec. **46**, 28. — Siehe auch Lit. über Reizstoffe auf S. 363.

⁷ Lit. bei ČZAPEK: Biochemie **2**, 484, § 3, und AD. MAYER: Ernährg d. grün. Gew. S. 319. 1920. — Kalium-Rubidium: J. ARNDT: Die Ernährg d. Pflanze **18**, 177 (1922). — Calcium: Strontium: W. MEVUS: Jb. Bot. **69**, 119 (1928). — Im Gegensatz zu POLACCI u. ODDO kam C. G. DEUBER [Amer. J. Bot. **13**, 76 (1926)] zu dem Ergebnis, daß pyrocarbon-saures Magnesium die Rolle des Eisens bei der Chlorophyllbildung nicht übernehmen kann.

Das Minimum der Lichtintensität und der Kohlensäurekonzentration für die wachsende Pflanze ergibt sich aus der Überlegung, daß es in summa oberhalb der Grenze liegen muß, wo sich Assimilation und Atmung kompensieren. Schon die Tatsache, daß die grüne Pflanze ihren CO_2 -Bedarf aus der Luft, also aus einer sehr niedrigen Konzentration (im Mittel 30 : 100000 Vol.-Teile) zu decken vermag, zeigt ihre Fähigkeit, diesen Nährstoff aus einer großen Verdünnung an sich zu rafften. Noch deutlicher erhellt dieses Vermögen aus Assimilationsversuchen¹, in denen assimilierende Blätter die ihnen zur Verfügung stehende Kohlensäure der Luft, ja ihre eigene im Dunkeln gebildete Atmungskohlensäure während der darauffolgenden Belichtung so gut wie ganz verbraucht haben. Solche Versuche sprechen auch gegen die Kohlensäureresttheorie REINAU's, nach der sich die ernährende Wirkung der Kohlensäure erst oberhalb eines bei 26 : 100000 Vol.-Teile gelegenen physiologischen Schwellenwertes einstellen soll².

So wie PÜTTER³ für die Sauerstoffaufnahme bei Tieren annimmt, daß der Sauerstoffverbrauch erst von einer bestimmten niedrigen Sauerstoffspannung an erfolgt, glaubt auch RIPPEL⁴ auf Grund der Versuche JANERTS⁵ über den Einfluß der Sauerstoffkonzentration auf den Ertrag auch für Pflanzen einen solchen „physiologischen Nullpunkt“ annehmen zu sollen, der unter den Versuchsbedingungen JANERTS etwa bei 0,2% Sauerstoff liegen dürfte.

Das Wasser, das in der Pflanze nicht nur als Nährstoff und Transportmittel dient, sondern auch formale Bedingungen des Wachstums (Turgor, Quellung u. a.) zu erfüllen hat, muß im ganzen in solcher Menge zur Verfügung stehen, daß die Pflanze nicht dauernd welkt, daß also die Transpirationsverluste durch den Nachschub aus dem Boden wettgemacht werden. Die Wasseraufnahme durch die Wurzeln einer Pflanze ist nur möglich, wenn die Saugkraft der Wurzelzellen größer ist als der Widerstand, den der Boden dieser Wasseraufnahme entgegensetzt. Die Grenze für die Wasseraufnahme ist in der Regel dann erreicht, wenn der Boden nur mehr Adsorptionswasser (hygroskopisches Wasser) enthält, das er mit großer Kraft zurückhält und das daher von der Pflanze kaum mehr ausgenützt werden kann⁶.

Auch die Aufnahme von Mineralstoffen durch die Pflanzen erfolgt aus sehr großen Verdünnungen. So fanden HOAGLAND und DAVIS⁷ für Nitella eine Phosphorsäureaufnahme aus 0,3 mg im Liter, WRANGELL⁸ für Mais eine solche aus 0,25 mg im Liter; in Versuchen PARKERS⁹ nahmen Roggenpflanzen Phosphorsäure aus einer Nährlösung auf, die sogar nur 0,05 mg PO_4 im Liter enthält. In ähnlich verdünnter Lösung steht auch das Kali¹⁰ den Pflanzen im Boden zur Verfügung. Eine Fortführung und Ausdehnung derartiger Untersuchungen auch auf die übrigen Pflanzennährstoffe könnte das Ergebnis zeitigen, daß auch äußerst verdünnte Lösungen der Nährsalze, sofern nur genügend große Mengen solcher Lösungen zur Verfügung stehen, für die pflanzliche Ernährung ausreichen¹¹.

¹ WILSTÄTTER u. STOLL: Assimilation der Kohlensäure, S. 132. — HASSE, P. u. F. KIRCHMEYER: Z. Pflanzenernährg A **10**, 257 (1928).

² REINAU, E.: Kohlensäure und Pflanzen. Halle 1920.

³ PÜTTER, A.: Pflügers Arch. **168**, 491 (1917).

⁴ RIPPEL, A.: Wachstumsgesetze, S. 60. Freising-München 1925.

⁵ JANERT, H.: Bot. Archiv **1**, 155 (1922).

⁶ WALTER, H.: Der Wasserhaushalt der Pflanzen. Freising-München 1925 = Anpassungen der Pflanzen an Wassermangel. Freising-München 1926.

⁷ HOAGLAND u. DAVIS: J. gen. Physiol. **5**, 629 (1920).

⁸ WRANGELL, M. v.: Landw. Jb. **63**, 655 (1926).

⁹ PARKER, F. W.: Soil Sci. **24**, 129 (1927). — Siehe auch G. VILLE: C. r. Acad. Sci.

111, 158 (1900). — SCHLOSING: Ebenda **132**, 1189 (1901); **134**, 53, 1383 (1902).

¹⁰ BERTHELLOT u. ANDRÉ: C. R. Acad. Sci. **105**, 833 (1887); **144**, 1182 (1905).

SCHLOSING, TH.: Ebenda **130**, 422 (1900); **137**, 1206 (1903).

¹¹ CZAPPEK: Biochemie **2**, 522. — HARVEY u. TRUE: Amer. J. Bot. **5**, 516 (1918).

Wenn es also auch hier eine Konzentrationsgrenze gibt, unterhalb deren keine Aufnahme erfolgen kann, so muß sie sehr tief liegen¹. Auch die an Mangelpflanzen in Sand- und Wasserkulturen oft zu beobachtende Samenausbildung weist in dieselbe Richtung.

Die Frage nach dem Minimalbedarf der Pflanze an einem Nährstoff kann aber auch dahin gestellt werden, welche geringste Konzentration an diesem Nährstoff innerhalb der Pflanze erreicht werden kann, indem man prüft, mit welcher geringsten Menge dieses Nährstoffes 100 g Trockensubstanz gebildet werden können. Die Antwort auf die Frage nach dem niedrigsten Prozentgehalt der Pflanzensubstanz an einem Nährstoff gibt zugleich die ökonomischste Verwertung desselben für die Bildung der Pflanzensubstanz an. Grundlegende Versuche über die Frage verdanken wir E. v. WOLFF². Auf Grund von 11 jährigen, in Hohenheim ausgeführten Wasserkulturversuchen mit Hafer ergab sich für die einzelnen Nährstoffe in Prozenten der reifen Haferpflanze

	P ₂ O ₅	K ₂ O	CaO	MgO	SO ₂	Gesamt- rein- asche	Stick- stoff
als Minimalbedarf	0,35	0,50	0,16	0,10	0,10	1,21	0,0
bei guter mittlerer Ausbildung der Pflanze	0,50	0,80	0,25	0,20	0,20	1,95	1,7

Der geringste in diesen Versuchen beobachtete Gehalt an Reinasche, der noch eine gute Entwicklung der Haferpflanzen gewährleistete, betrug aber 3%. Die Summe der Minima der einzelnen unentbehrlichen Nährstoffe ist also nicht identisch mit dem für eine normale Ernährung des Hafers ausreichenden Gesamtminimum an Asche. „Um alle Luxuskonsumption der Pflanze und die Aufnahme nur der relativ geringsten Menge aller wesentlichen fixen Nährstoffe zu bewirken, ist es notwendig, außerdem noch eine ziemlich indifferent sich verhaltende Mineralsubstanz der Pflanze darzubieten“ (z. B. Kieselsäure, Kalk u. a.³), weil eben die Nährsalze in der Pflanze außer ihren spezifischen Nährwirkungen auch allgemeine Funktionen (osmotischer Druck, physiologisches Salzgleichgewicht, mechanische Funktionen usw.) zu erfüllen haben. So ist auch das Minimalbedürfnis an Phosphorsäure oder Kalium in Wasserkulturen, wo alle sonst entbehrlichen Nährstoffe ausgeschaltet werden, größer als in der Natur, wo der Mehrbedarf der Pflanze an Aschenstoffen aus den reichlich zur Verfügung stehenden Silicaten, dem Natrium u. a. gedeckt werden kann. Ein weiterer Ausbau dieser mühsamen Versuche unter Heranziehung in ihrer Ernährung verschiedener Pflanzentypen erscheint sehr lohnend und verspricht eine teilweise Klärung der großen Unterschiede im Gehalt und der Zusammensetzung der Asche verschiedener Pflanzenarten

Die Abhängigkeit der pflanzlichen Produktion von der Menge oder Intensität der Wachstumsfaktoren. Das Ertragsgesetz⁴.

Diese in landwirtschaftlicher Hinsicht besonders wichtigen Beziehungen fanden ihre erste Fassung durch J. v. LIEBIG, der sein „Gesetz des Minimums“ zunächst für die Bodennährstoffe aussprach:

¹ BEHRENS, W. U.: Z. Pflanzenernährg. A **11**, 93 (1928). — Siehe auch J. POUGET u. O. CHOUGHAK: C. r. Acad. Sci. **154**, 1709 (1912) und Ref. in Bot. Zbl. **120**, 567 (1912). — RIPPEL, A.: Wachstumsgesetze, S. 61.

² WOLFF, E. v.: Landw. Versuchsstat. **20**, 395 (1877).

³ STAHL-SCHROEDER, M.: J. Landw. **41**, 49, 79 (1899). — BLANCK, E.: Fühl. landw. Ztg **65**, 533 (1916).

⁴ RIPPEL, A.: Wachstumsgesetze bei höheren und niederen Pflanzen. Freising-München 1925. — BORESCH, K.: Erg. Biol. **4**, 130 (1928).

„Die Höhe des Ertrages steht im Verhältnis zu demjenigen zur völligen Entwicklung der Pflanze unentbehrlichen Nährstoff, der im Boden in geeigneter Form und Beschaffenheit in kleinster Menge vorhanden ist!“. „Wenn in einem gegebenen Falle die Ernten an einer Frucht begrenzt sind durch das Minimum von Phosphorsäure im Felde, so werden die Ernten steigen durch Vermehrung der Phosphorsäuremenge bis zu dem Punkt, wo die zugeführte Phosphorsäure im richtigen Verhältnis steht zu dem jetzt vorhandenen Minimum an einem anderen Nährstoffe. Wenn die Phosphorsäure, welche man zugeführt hat, mehr beträgt, als z. B. der im Boden enthaltenen Menge Kali oder Ammoniak entspricht, so wird der Überschuß wirkungslos sein. Vor der Düngung mit Phosphorsäure war die vorhandene wirkungsfähige Menge Kali oder Ammoniak um etwas größer als die Phosphorsäuremenge im Boden und war darum wirkungslos, sie wurde wirksam, indem die Phosphorsäure hinzukam, und der Überschuß von Phosphorsäure mußte sich jetzt genau ebenso wirkungslos verhalten wie der Überschuß von Kali. Während vorher die Ernte im Verhältnis stand zu dem Minimum an Phosphorsäure, steht sie jetzt im Verhältnis zu dem Minimum an Kali oder Ammoniak oder zu beiden².“

In der Folge erfuhr diese von LIEBIG nur für die mineralischen Nährstoffe ausgesprochene Regel eine Erweiterung³, indem sie auch auf die übrigen Wachstumsbedingungen, von denen der Pflanzenertrag abhängt, ausgedehnt, mehrfach auch mit der für manche physiologischen Prozesse⁴ aufgefundenen Wirkung optimaler und maximaler Gestaltung einzelner Faktoren verschmolzen wurde. Eine scheinbare Bestätigung erfuhr sie durch BLACKMANS⁵ Lehre von den begrenzenden (limiting) Faktoren auf dem Gebiete der pflanzlichen Kohlensäureassimilation. Ihre Aussagen von der linearen Abhängigkeit des Ertrages von steigenden Gaben eines Wachstumsfaktors und von der Unwirksamkeit einer günstigen Gestaltung der übrigen Wachstumsbedingungen auf die Ertragshöhe, ins solange ein Faktor im Minimum ist, erhielten sich lange Zeit trotz gegenteiliger Erfahrungen. So verlangte das altbekannte „Gesetz vom abnehmenden Bodenertrag“⁶ eine allmähliche Abnahme der Ertragssteigerung mit zunehmendem Düngeraufwand: „Auf der gleichen Bodenfläche ist unter sonst gleichen Umständen ein höherer Rotertrag nur zu gewinnen unter verhältnismäßig noch mehr steigendem Arbeits- und Kapitalsaufwand.“ Auch das von LIEBSCHER⁷ aufgestellte „Optimumgesetz“ beinhaltete eine wesentliche Berichtigung des Minimumgesetzes in seiner ursprünglichen Form: „Die Pflanze kann den im Minimum vorhandenen Produktionsfaktor zu um so größerer Produktion benützen, je mehr die anderen Faktoren sich für sie im Optimum befinden,“ und: „Es ist die Gunst oder Ungunst auch der übrigen Produktionsfaktoren von ebenso großer Bedeutung auf das Pflanzenwachstum und auf sein Endresultat, die Erntehöhe.“

Aber erst durch die experimentellen Untersuchungen E. A. MITSCHERLICH⁸

¹ LIEBIG, J. v.: Nachtrag zu den Grundsätzen der Agrikulturchemie, S. 13. Braunschweig 1855.

² LIEBIG, J. v.: Die Chemie in ihrer Anwendung auf Agrikultur und Physiologie, 2. Teil. Die Naturgesetze des Feldbaues, 7. Aufl., S. 227. Braunschweig 1862.

³ MAYER, AD.: Das Düngerkapital und der Raubbau S. 13. 1869. — WOLLNY, E.: Forsch. a. d. Geb. d. Agrikulturphysik **20**, 70 (1897/98). — HOFFMANN, M.: Arb. dtsch. Landw. Ges. **1913**, H. 245, Anhang.

⁴ SACHS, J.: Jb. Bot. **2**, 338 (1860). — KREUSLER, M.: Landw. Jb. **16**, 711 (1887).

⁵ BLACKMAN, F. E.: Ann. of Bot. **19**, 281 (1905) — Rep. of the 78. meet. of Brit. assoc. for the advance of Sci., Dublin 1908, S. 884. London 1909.

⁶ Es wurde bereits von dem französischen Volkswirtschaftler A. R. J. Turgot (1727 bis 1781) vertreten.

⁷ LIEBSCHER, E.: J. Landw. **43**, 49 (1895).

⁸ MITSCHERLICH, E. A.: Erste Veröffentlichung: Landw. Jb. **38**, 537 (1909). — Zusammenfassungen: Ebenda **56**, 71 (1921) — Z. Pflanzenernährg A **1**, 49 (1922). — Bodenkunde für Land- und Forstwirte, 4. Aufl. Berlin 1923 — Leopoldina **2**, 182 (1926). — MITSCHERLICH, E. A. u. F. DÜRRING: Das Liebig'sche Gesetz vom Minimum und das Wirkungs-gesetz der Wachstumsfaktoren. Schr. Königsberg. gelehrte. Ges., Naturwiss. Kl. **3**, 1 (1926). — PERLETER, TH. u. Mitarbeiter: Landw. Versuchsstat. **76**, 169; **77**, 413 (1912; **86**, 45 (1915). — PRINGSHEIM, E. G.: Z. Bot. **6**, 577 (1914).

und die von ihnen ausgelösten Arbeiten auf dem Gebiete der Ertragsbeziehungen zu den Produktionsfaktoren und durch die Arbeiten von BROWN, LUNDEGARDH, BENECKE und HARDER¹ auf dem Gebiete der Assimilationsphysiologie vollzog sich ein Wandel der in der strengen Fassung der LIEBIG-BLACKMANschen Lehre enthaltenen Anschauungen². Durch MITSCHERLICH und BAULE³ erfuhren die Ertragsbeziehungen auch eine mathematische Formulierung, die sie als „Wirkungsgesetz der Wachstumsfaktoren“ bezeichneten: „Der Pflanzenertrag (y) wird bedingt durch eine große Reihe von Wachstumsfaktoren ($x, x_1, x_2, \dots, x_n$), deren jeder einen ganz bestimmten qualitativen und quantitativen Einfluß auf die Höhe des Ertrages ausübt. Mit der Steigerung eines jeden dieser Faktoren steigt der Pflanzenertrag (y) proportional dem Ertrage, welcher an dem unter den gegebenen Bedingungen erzielbaren Höchstertrag (A) fehlt. Dieser Anstieg muß um so schneller erfolgen, je größer der dem einzelnen Wachstumsfaktor typische Wirkungsfaktor (c) ist und je geringere Mengen des betreffenden Wachstumsfaktors der Pflanze zur Verfügung standen.“

Aus der Differentialgleichung

$$\frac{dy}{dx} = c(A - y) \quad (1)$$

ergibt sich durch Integration

$$\ln(A - y) = C - cx,$$

für den Fall $x = 0, y = 0$:

$$\ln(A - y) = \ln A - cx, \quad (3)$$

für $x = 0, y = a$:

$$\ln(A - y) = \ln(A - a) - cx, \quad (4)$$

und für $x = b, y = 0$:

$$\ln(A - y) = \ln A - c(x - b). \quad (5)$$

Gleichung (3) liefert entlogarithmiert und nach y aufgelöst:

$$y = A(1 - e^{-cx}),$$

dieselbe Gleichung, mit der auch PÜTTER⁴ die Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauches bei Tieren vom Sauerstoffdruck darstellen konnte und die auch die im WEBER-FECHNERSchen Gesetz⁵ enthaltenen Beziehungen zwischen Reizgröße und Reaktion zu beschreiben vermag.

Für die Abhängigkeit des Ertrages von mehreren (n) Wachstumsfaktoren gleichzeitig schreiben MITSCHERLICH und BAULE ihr Wirkungsgesetz allgemein in der Form

$$y = A(1 - e^{-cx})(1 - e^{-c_1x_1})(1 - e^{-c_2x_2}) \dots (\dots) \dots (1 - e^{-c_nx_n}) \quad (6)$$

Dabei wird vorausgesetzt, daß die Wirkungskonstante c („Wirkungsfaktor“ nach MITSCHERLICH) eines bestimmten Wachstumsfaktors ihren für die Wirksamkeit desselben charakteristischen Wert behält, wenn von den anderen Wachstumsbedingungen eine oder mehrere verändert werden. Um diesen Beweis, mit dem das Wirkungsgesetz steht oder fällt, und darüber hinaus um den Nachweis der Unabhängigkeit des c eines Wachstumsfaktors von der Pflanzenart bemühte

¹ BROWN, W. H. u. HEISE: *Philippine J. Sci.* **12**, 1, 85 (1917); **13**, 345 (1918). — LUNDEGARDH, H.: *Sv. bot. Tidskr.* **15**, 59 (1921). — Der Kreislauf der Kohlensäure. Jena 1924. — BENECKE, W.: *Z. Bot.* **13**, 417 (1921). — HARDER, R.: *Jb. Bot.* **60**, 531 (1921).

² ROMELL, L. G.: *Jb. Bot.* **65**, 739 (1926).

³ BAULE, B.: *Landw. Jb.* **51**, 363 (1918); **63**, 891 (1926).

⁴ PÜTTER, A.: *Pflügers Arch.* **168**, 491 (1917).

⁵ PÜTTER, A.: *Pflügers Arch.* **171**, 201 (1918). — RIPPEL, A.: *Angew. Bot.* **2**, 308 (1920).

sich MITSCHERLICH mit seinen Schülern in zahlreichen Versuchen, die aber einen heute nicht mehr zureichenden Genauigkeitsgrad aufweisen und durch ein nicht objektives Verfahren der Konstantenberechnung ausgewertet worden sind. Hält man sich von diesen Fehlern frei, so kann von einer Konstanz des c unter veränderten Bedingungen nicht mehr die Rede sein, wie besonders RIPPEL¹ in einem sehr genauen Versuch mit Hafer zeigen konnte, wo der Einfluß steigender Kaliumsulfatgaben auf den Ertrag bei guter und schlechter Stickstoffversorgung der Pflanze untersucht wurde. Allgemein läßt sich sagen, daß die Wirkungskonstante eines Wachstumsfaktors als Maß seiner ertragsteigernden Wirksamkeit abnimmt, je günstiger die übrigen Wachstumsbedingungen gestaltet werden und demzufolge je größer der Höchstertrag A wird².

Dieses auch physiologisch verständliche Ergebnis, mit dem das Wirkungsgesetz von MITSCHERLICH und BAILE in dieser seiner Folgerung widerlegt ist, führte BORESCH³ dazu, den in Gleichung (1) enthaltenen Grundgedanken MITSCHERLICHs dahin abzuändern, daß

$$\frac{dy}{dx} = c(A - y)^2 \quad (7)$$

wird. Diese Gleichung liefert integriert die Annäherungsfunktion:

$$c = \frac{1}{x} \frac{y}{A(A - y)}. \quad (8)$$

Hier ist die Wirkungskonstante c vom Höchstertrag A nicht mehr unabhängig, und die aus dieser Gleichung sich ergebenden Folgerungen scheinen in besserer Übereinstimmung mit den bisher zutage gefördertten Tatsachen zu stehen.

Außer der in Gleichung (8) angeschriebenen Hyperbelfunktion hat auch WALTER⁴, ausgehend vom Massenwirkungsgesetz als Grundlage der Beziehungen zwischen Ertrag und Wachstumsfaktor, zur Darstellung dieser Abhängigkeit auf eine hyperbolische Funktion gegriffen. Die Gleichung einer Parabel, die schon von einem Zeitgenossen LIEBIGs, HENNEBERG⁵, und später von FRÖHLICH⁶ und SAPÉHIN⁷ in Vorschlag gebracht wurde, haben neuerdings NIKLAS und MILLER⁸ zur Formulierung des Ertragsgesetzes benützt und mathematisch abgeleitet. JANISCH⁹ unterstellt auch die Ertragsgesetze bei Pflanzen seinem nach ihm für das biologische Geschehen maßgeblichen „Exponentialgesetz“, indem er sich die Ertragskurve durch Kombination verschiedener Exponentialfunktionen entstanden denkt. Alle diese Annäherungsfunktionen tragen dem experimentellen Ergebnis Rechnung, daß die Ertragskurve keine Gerade im Sinne der LIEBIGschen Vorstellung ist, sondern nach Art einer logarithmischen Kurve in stetiger Krümmung (konkav zur x -Achse) anfangs steil und später immer flacher verläuft. Doch wurden in manchen Fällen, besonders bei der Temperaturabhängigkeit biologischer Prozesse auch S-förmige Kurven wahrgenommen. In ihrem Gesamtverlauf folgt die Abhängigkeit der Erträge von steigenden Mengen oder Intensitäten eines

¹ RIPPEL, A.: Z. Pflanzenernährg A **7**, 1 (1926). — Derselbe mit W. ESTOR u. R. MEYER: Ebenda **8**, 65 (1926). — MEYER, R.: Ebenda **8**, 121 (1926).

² ZUBOLT O. LIEBOWITZ, P. HAASE u. W. JESSEN: Z. Pflanzenernährg B **7**, 49 (1928). Siehe auch H. SÖDING: Planta (Berl.) **6**, 482 (1928).

³ BORESCH, K.: Planta (Berl.) **2**, 380 (1926).

⁴ WALTER, W.: Naturwiss. **12**, 25 (1924).

⁵ Siehe PH. ZÖLLER: J. Landw. **2**, 208 (1867).

⁶ Siehe TH. PFEIFFER u. Mitarbeiter: Landw. Versuchsstat. **76**, 211 (1912).

⁷ SAPÉHIN, A. A.: Ber. dtsch. bot. Ges. **41**, 386 (1923).

⁸ NIKLAS, H. u. M. MILLER: Z. Pflanzenernährg (A) **8**, 289 (1926).

⁹ JANISCH, E.: Das Exponentialgesetz als Grundlage einer vergleichenden Biologie, Berlin 1927.

Wachstumsfaktors einer Optimumkurve, einzelne Autoren¹ haben sich auch schon um die mathematische Einbeziehung des absteigenden Kurvenastes in das Ertragsgesetz bemüht, doch ist dieser noch wenig erforscht; nach R. MEYER² besitzt er einen Wendepunkt. Das Optimum des variierten Wachstumsfaktors, bei welchem die Ertragskurve ihren höchsten Punkt erreicht, liegt nicht immer auf der gleichen Stufe, durch Besserstellung eines zweiten Wachstumsfaktors verschiebt es sich nach höheren Gaben des gestaffelten Ertragsfaktors. Künftigen Forschungen bleibt es vorbehalten, welche der möglichen Annäherungsfaktoren den Vorzug verdient, ob aus der Art und dem Charakter solcher Funktionen auf die in der empirischen Ertragskurve vereinigten Einzelbeziehungen und auf ihre Verwandtschaft mit physikalisch-chemischen Gesetzmäßigkeiten geschlossen werden kann u. a. m.

Die Wirkung variierten Nährstoffmengen auf pflanzliche Umsätze im besonderen.

Obwohl es sich bei der Kohlensäureassimilation um einen Vorgang und nicht um einen Endzustand (Ertrag) handelt³, gelten für die Abhängigkeit der Assimilationsgeschwindigkeit von der CO_2 -Konzentration und der Intensität des Lichtes, das bei der Photosynthese wie sonst ein chemischer Nährstoff wirkt⁴, ähnliche Beziehungen wie die eben erörterten⁵. Für ihre Abhängigkeit von einem variierten Assimilationsfaktor bei Konstanzhaltung der übrigen ergeben sich nicht gerade, sondern monoton ansteigende gekrümmte Kurven, die sich mathematisch durch die vorerwähnten Annäherungsfunktionen mehr weniger gut wiedergeben lassen; und auch für das Zusammenwirken beider Assimilationsbedingungen ergibt sich das Minimumgesetz in seiner abgeänderten Form. LUNDEGARDH⁶ nennt diese Beziehung das „Relativitätsgesetz der Assimilationsfaktoren“: „Die Steigerung eines Faktors um einen bestimmten Bruchteil ruft eine um so erheblichere Steigerung der Assimilationsintensität hervor, je mehr im Minimum der Faktor ist.“ Beide Assimilationskurven werden daher anfangs steil ansteigen (Minimumgebiet des variierten Faktors), späterhin asymptotisch verlaufen (Maximumgebiet⁷). In einem dazwischenliegenden Punkte, wo sich die Wirkungen beider Faktoren das Gleichgewicht halten, ist das Produkt aus Lichtintensität und CO_2 -Konzentration, also der für eine bestimmte assimilatorische Leistung erforderliche Aufwand an Kohlensäure und Licht am kleinsten⁸. Bei günstiger Gestaltung beider Faktoren lassen sich assimilatorische Höchstleistungen erzielen, die in Versuchen von BLACKMAN und MATTHAEI⁹ für 1 qm Helianthusblattfläche in brillanter Augustsonne bei ca. 30° und 6,3 Vol.-% CO_2 einen Verbrauch von 5,8 g CO_2 , in Versuchen von WILLSTÄTTER und STOLL¹⁰ für 1 qm Helianthusblatt bei ca. 48000 Lux, 25° C und 5% CO_2 einen Verbrauch bis 8,0 g

¹ So durch Aufnahme eines negativen Gliedes in die Parabelfunktion. Vgl. ferner E. A. MITSCHERLICH: Schr. Königsberg, gelehrt. Ges., Naturwiss. Kl. I, H. 3, 119 Pflanzenbau 4, H. 17 (1927/28).

² MEYER, R. u. A. STORCK: Z. Pflanzenernährg A 10, 329 (1928).

³ ROMELL, L. G.: Jb. Bot. 65, 739 (1926).

⁴ WARBURG, O.: Biochem. Z. 100, 230 (1919).

⁵ Siehe die in Fußnote 1, S. 348 angeführte Literatur.

⁶ LUNDEGARDH, H.: Der Kreislauf der Kohlensäure, S. 78. 1924.

⁷ Optimumkurven der Lichtabhängigkeit der Assimilation beim Schattenblatt: MONTFORT, C. u. K. NEYDEL: Jb. Bot. 68, 801 (1928).

⁸ HARDER, R.: Jb. Bot. 60, 531 (1921).

⁹ BLACKMAN u. MATTHAEI: Proc. roy. Soc. Lond. B 76, 402 (1905).

¹⁰ WILLSTÄTTER u. STOLL: Assimilation der Kohlensäure, S. 86.

O₂ in der Stunde aufwiesen: diesem Verbrauch entspricht eine stündliche Bildung von 5,4 g Hexose pro Quadratmeter oder 9 g Hexose pro 100 g Trockensubstanz, also etwa 10mal soviel als BROWN und ESCOMBE¹ in atmosphärischer Luft gefunden hatten (0,88 g CO₂ oder 0,55 g Kohlehydrat pro Quadratmeter und Stunde bei 19 °C). SACHS² gab auf Grund seiner nach der „Blatthälftenmethode“ durchgeführten Versuche für die assimilatorische Stoffbildung der Blätter in atmosphärischer Luft relativ hohe Werte an: für die Sonnenrose 1,8 g, für den Kürbis 1,5 g pro Quadratmeter und Stunde im Maximum. Diese Ausbeuten wurden von späteren Untersuchern, die mit luftdurchströmten Behältnissen arbeiteten, niemals erreicht. Erst KOSTYTSCHEW³ erhielt dadurch, daß er für eine im Verhältnis zur Blattfläche hinreichend rasche Durchleitung der Luft sorgte, ähnlich hohe Ausbeuten wie SACHS.

Obwohl es noch nicht hinreichend genaue Versuche über die Abhängigkeit des Pflanzenertrages von Licht und Kohlensäure gibt⁴, dürfte doch auch der Ertrag in ähnlicher Weise von diesen beiden Wachstumsfaktoren abhängen wie die reine Photosynthese, und der von LUNDEGARDH⁵ in vorläufigen Versuchen gefundene exponentielle Anstieg der Erträge mit steigenden CO₂-Gaben ist wenig wahrscheinlich⁶. Für die Beurteilung des Einflusses dieser beiden Faktoren auf den Ertrag unter natürlichen Bedingungen, kommt es auf den Durchschnitt ihrer Gestaltung während längerer Zeiträume an, auch können diese Einflüsse mit einer ganzen Reihe anderer Faktoren interferieren. So kann z. B. eine unzureichende Ableitung der Assimilate als begrenzender Faktor wirksam werden, Spaltenschluß kann den normalen Verlauf der Photosynthese empfindlich stören⁷ u. a. m. Wenn BROWN und ESCOMBE⁸ gefunden haben, daß schon $\frac{1}{12}$ des Sonnenlichtes für die Assimilation der Kohlensäure in der Atmosphäre ausreicht, so steht das nicht im Widerspruch mit der oft gemachten Erfahrung⁹, daß eine dauernde Abschwächung der natürlichen Beleuchtung den Ertrag drückt, denn bei den täglichen und jährlichen Schwankungen der Lichtintensität wird es stets Zeiten geben, wo das Licht im Verhältnis zur Kohlensäure ins Minimum gerät. Versuche LUBIMENKOS¹⁰, in denen die Dauer der täglichen Beleuchtung bei verschiedenen Kulturpflanzen variiert wurde, zeigten die erwartete Abnahme der Erträge mit Verkürzung der Tagesbeleuchtung, zugleich aber auch eine Erhöhung der spezifischen Assimulationsenergie: Die auf 1 Stunde täglicher Belichtung bezogene durchschnittliche Trockensubstanzzunahme von 1 g trockener Blattsubstanz nahm zu trotz Ver-

¹ BROWN, H. T. u. F. ESCOMBE: Proc. roy. Soc. Lond. B **36**, 29, 44 (1905).

² SACHS, J.: Arb. d. bot. Inst. Würzburg **3**, 1 (1884).

³ KOSTYTSCHEW, S. u. Mitarbeiter: Biochem. Z. **182**, 79 (1927); Ref. in Ber. Biol. 5, 719 (1927). — *Planta* (Berl.) **5**, 696 (1928).

⁴ Zu den Arbeiten von: JANERT, H.: Bot. Archiv **1**, 155 (1922). — Z. Pflanzenernährg A **2**, 177 (1923). — SPIRGATIS, P.: Bot. Archiv **4**, 381 (1923). — MITSCHERLICH: Landw. Jb. **56**, 71 (1921). — LAMBERT, G.: Bot. Archiv **2**, 213 (1922), vgl. die Kritik bei: LUNDEGARDH, H.: Kreislauf der Kohlensäure, S. 143. 1924. — REINAU, E.: Angew. Bot. **6**, 361 (1924). — RIPPPEL, A.: Wachstumsgesetze, S. 54ff. 1925.

⁵ LUNDEGARDH, H.: Der Kreislauf der Kohlensäure, S. 139. 1924. — Soil Sci. **23**, 417 (1927).

⁶ RIPPPEL, A.: Z. Pflanzenernährg B **5**, 49 (1926).

⁷ KOSTYTSCHEW, S.: *Planta* (Berl.) **1**, 679 (1926). — MASKELL, E. J.: Proc. roy. Soc. Lond. B **102**, 467, 488 (1928).

⁸ Siehe Fußnote 1.

⁹ Vgl. die Literatur bei TH. PEPPER: Der Vegetationsversuch, S. 147 ff. Berlin 1918.

¹⁰ LUBIMENKO, V. N. u. O. SZEGEDOV: C. r. Acad. Sci. **176**, 1915 (1923). — FETTER: GARNIER u. ALLARD: J. agric. res. **18**, 553 (1920). — **23**, 871 (1923). — DEATS, M. E.: Amer. J. Bot. **12**, 384 (1925). — JOHANSSON, N.: Flora (Jordb.) **21**, 222 (1927). — DOROSENKO, A.: Ref. in Ber. Biol. **6**, 542 (1928). — VAVILOV, N. J.: Ref. Fortschr. Landw. **3**, 264 (1928). — TISCHER, M. A. H.: Ann. of Bot. **42**, 101 (1928).

minderung des Chlorophyllgehaltes. Auch RUTTNER¹ findet, daß in größeren Seetiefen, also unter geringerem Lichtgenuß gewachsene Elodeapflanzen eine größere Assimilationsleistung aufweisen als Oberflächenpflanzen. Andererseits werfen im elektrischen Dauerlicht entsprechender Intensität kultivierte Pflanzen in der Regel höhere Erträge ab als periodisch belichtete, so daß eine nächtliche Ruheperiode für eine gute Assimilation nicht notwendig zu sein scheint². Künstliche Beleuchtung während der Wintermonate vermag die Entwicklung vieler Pflanzen zu beschleunigen³. Bei guter Beleuchtung wird auch eine größere Kohlensäuremenge, als sie durch den verhältnismäßig niedrigen Gehalt der Atmosphäre an diesem Gase gegeben ist, verarbeitet werden können⁴. Die Frage aber, ob eine Kohlensäuredüngung der Feldpflanzen durch unmittelbare Begasung oder indirekt durch Maßnahmen, die auf eine Erhöhung der bodenbürtigen Kohlensäure hinarbeiten, mit Erfolg möglich ist, ist gegenwärtig heiß umstritten⁵. Gegenüber der eifrigen Verfechtung der Kohlensäuredüngung durch REINAU, BORNEMANN, LUNDEGARDH u. a.⁶ erheben sich begründete Zweifel⁷.

Wie bei anderen photochemischen Reaktionen ist auch die bei der Photosynthese vollbrachte Leistung, die Intensität der CO₂-Assimilation direkt proportional der Menge des absorbierten Lichtes⁸. Allerdings wären genauere Untersuchungen über den Anteil des absorbierten Lichtes im einfallenden bei gradueller Steigerung der Intensität des Lichtes oder einer bestimmten Lichtgattung erwünscht. Es handelt sich hier um ähnliche Verhältnisse, wie bei der Einwirkung eines von außen in bestimmter Konzentration dargebotenen, von der Pflanze aber nur zu einem Teile absorbierten Nährstoffes auf den Ertrag. Die schon von SACHS⁹ beschriebene hemmende Wirkung des Lichtes auf das Längenwachstum, die von KARSTEN¹⁰ auch für das embryonale Wachstum erwiesen wurde, zeigt im ganzen einen anderen Sinn seiner Abhängigkeit von der Lichtintensität als der Ertrag.

Ofter wird angegeben, daß das Licht auch die Atmung der Pflanze alteriert. Eine Förderung der Atmung grüner Pflanzen im Lichte läßt sich in gewissen Fällen auf ihre Beschleunigung durch den bei der Photosynthese gebildeten Zucker, der ebenso wie zugesetzter Zucker wirkt, zurückführen¹¹ — gleichzeitig ein Beispiel dafür, daß im Stoffwechsel der Pflanze der Verbrauch nicht vom Bedarfe reguliert werden muß. Ob außer einer solchen ergastogenen Wirkung dem Lichte auch eine plasmogene Wirkung auf die Atmung zukommt, ist nicht sicher¹².

Im Gegensatz zur Kohlensäureassimilation ist die Sauerstoffatmung der Pflanze viel unempfindlicher gegen eine Herabsetzung der Konzentration des

¹ RUTTNER, F.: *Planta* (Berl.) **2**, 588 (1926).

² MAXIMOW, N. A.: *J. Landw. Wiss.* Moskau **1**, 395 (1925) — *Jb. Bot.* **64**, 702 (1925).

³ ADAMS, J.: *Ann. of Bot.* **37**, 75 (1923); **38**, 509 (1924) — *Amer. J. Bot.* **11**, 229 (1924); **12**, 398 (1925). — KLEIN, G.: *Festschrift d. österr. Gartenbau-Ges.* 1927.

⁴ Zum Beispiel B. D. BOLAS u. F. Y. HENDERSON: *Ann. of Bot.* **42**, 509 (1928).

⁵ Geschichtlicher Rückblick bei H. NIKLAS u. Mitarbeiter: *Landw. Jb.* **60**, 349 (1924).

⁶ REINAU, E.: *Kohlensäure und Pflanzen*. Halle 1920 — *Angew. Bot.* **9**, 12 (1927). — BORNEMANN, F.: *Kohlensäure und Pflanzenwachstum*. Berlin 1920 u. 1923. — FISCHER, H.: *Pflanzenbau und Kohlensäure*. Stuttgart 1921 — *Ber. dtsh. bot. Ges.* **45**, 331 (1927).

⁷ Siehe besonders P. HASSE u. F. KIRCHMEYER: *Z. Pflanzenernährg A* **10**, 257 (1928). — Ferner A. RIPPEL: *Z. Pflanzenernährg B* **5**, 49 (1926).

⁸ URSPRUNG, A.: *Ber. dtsh. bot. Ges.* **36**, 86 (1918).

⁹ SACHS, J.: *Bot. Ztg.* **21**, Beilage (1863).

¹⁰ KARSTEN, G.: *Z. Bot.* **7**, 1 (1915).

¹¹ SIMON, S.: *Jb. Bot.* **43**, 1 (1906). — MÜLLER-THURGAU: *Flora* (Jena) **1**, 309 (1900); **4**, 387 (1912). — Für *Chlorella*: O. WARBURG u. E. NEGELEIN: *Naturwiss.* **10**, 647 (1922).

¹² MAYER, A. u. N. T. DELEANO: *Z. Bot.* **3**, 657 (1911); **5**, 209 (1913). — SPOEHR, H. A.: *Bot. Gaz.* **59**, 366 (1915). — Kein Einfluß des Lichtes auf die Atmung von *Phycomyces*: S. R. DE BOER: *Rec. Trav. bot. néerl.* **25** (1928).

aufzunehmenden Gases¹. Je nach der Pflanze und den Versuchsbedingungen kommt unterhalb einer gewissen Partiärpressung des Sauerstoffes die Gärungsspaltung (intramolekulare Atmung) zum Vorschein², die seit PASTEUR als Ersatz der Atmung in energetischer Hinsicht angesehen wird. Auf Grund der Feststellungen MEYERHOFFS³ sind anaerobe Kohlehydratspaltungen und Sauerstoffatmung wahrscheinlich allen Zellen eigen, doch verlaufen sie mit sehr verschiedener und je nach der Zellenart wechselnder Intensität. Stets aber schränkt die Sauerstoffatmung mehr weniger den Spaltungsstoffwechsel (Milchsäurebildung, alkoholische Gärung) ein, indem sie aus den Spaltungsprodukten des Zuckers durch ihre Oxydationsenergie Kohlehydrat wieder rückbildet. Dadurch erscheint die Sauerstoffatmung als ein im Dienste der Stoffersparnis stehender Prozeß in einem neuen Lichte. Hinsichtlich der aus diesem Kreislauf des Kohlehydrats sich ergebenden Bilanzen und Gesamtumsätze muß auf das Original verwiesen werden. Auch der Sauerstoff beeinflußt als Wachstumsfaktor die Höhe des Pflanzenertrages⁴.

Die Wasserversorgung der Pflanzen übt auf ihren Stoffwechsel und ihr Wachstum einen besonders markanten Einfluß aus⁵. Bei ungenügendem Wassergehalt schließen sich die Spaltöffnungen, so daß infolge des nun ungenügenden Kohlensäurezutrittes die Assimilation leidet⁶. Aber auch bei spaltöffnungsfreien Pflanzen, wie Flechten, Moosen, sinkt die Assimilationsintensität mit abnehmendem Wassergehalt bis auf Null, um bei Wiederbefeuchtung zurückzukehren⁷. Verhältnismäßig gering ist die unmittelbar zur Bildung der Assimilate benötigte Wassermenge, sie beträgt nach BACKHAUS⁸ für 1000 g Trockensubstanz nur 350 g Wasser. Daß sinkender Wassergehalt pflanzlicher Organe ihre Atmung schwächt, ist sehr häufig festgestellt worden⁹, doch liegen auch gegenteilige Befunde vor. So findet COLLORIO¹⁰ an Mesophyten (*Pisum*, *Phaseolus*) in feuchtem Luftstrom eine stärkere CO₂-Ausscheidung als in trockenem, die untersuchten Xerophyten *Agave*, *Genista*, *Erica*) verhielten sich aber umgekehrt. Den Zusammenhängen zwischen Wachstum und Sättigungsgrad der Pflanze, der mit der Dampfspannung der Umgebung variiert werden kann, ist besonders WALTER¹¹ nachgegangen. Das

¹ Lit. bei CZAPEK: *Biochemie* **3**, 32ff.

² In Versuchen von STICH [Flora (Jena) **49**, 1 (1891)] änderte sich der respiratorische Quotient erst bei 3–4% Sauerstoff im Sinne einer Mehrausscheidung von CO₂. Siehe jedoch: BERNARD, CL.: *Leçon sur les effets des subst. tox.* **1883**, 200. — GODLEWSKI, E.: *Arb. bot. Inst. Würzburg* **1**, 243 (1873). — Nach J. STOKLASA u. ERNEST [Jb. Bot. **46** (1908)] ist schon bei 8–10% Sauerstoffgehalt der Bodenluft ein *pu*-Anstieg der Wurzelsäfte zu beobachten.

³ MEYERHOFF, O.: *Biochem. Z.* **162**, 43 (1925) — *Naturwiss.* **13**, 980 (1925). — MEYERHOFF, O. u. P. FINKLE: *Chem. Zelle* **12**, 157 (1925) — *J. gen. Physiol.* **8**, 531 (1927). — *Atmung und Gärung in grünen Pflanzen*: L. GENEVOIS: *Biochem. Z.* **186**, 461 (1927); **191**, 147. — FERNANDES, D. S.: *Rec. Trav. bot. néerl.* **20**, 216 (1923). — FRIETINGER, G.: *Flora (Jena)* **22**, 167 (1927).

⁴ JANERT, H.: *Bot. Archiv* **1**, 155, 201 (1922) — *Z. Pflanzenernährg A* **2**, 177 (1923).

⁵ WALTER, H.: *Der Wasserhaushalt der Pflanze in quantitativer Betrachtung*. Freising-München 1925.

⁶ Zum Beispiel: U. KREUSLER: *Landw. Jb.* **14**, 913 (1885). — DÉHÉRAIN u. MAQUENNE: *C. r. Acad. Sci.* **103**, 167 (1886). — BRILLIANT, B.: *Ebenda* **178**, 1924, 2122 (1924). — ILJIN, W. S.: *Flora (Jena)* **16**, 360 (1923). — LEBEDINECEV, E.: *Ber. deutsch. bot. Ges.* **45**, 83 (1927).

⁷ Zum Beispiel: A. MAYER u. L. PLANTFOL: *Ann. de physiol. et de physicochim. biol.* **2**, 564 (1926).

⁸ BACKHAUS, A.: *Verh. Ges. deutsch. Naturforsch.* **II** **1**, 123 (1905).

⁹ Lit. bei CZAPEK: *Biochemie* **3**, 14ff., 42 (1921). — MAYER, A. u. L. PLANTFOL: *C. r. Acad. Sci.* **178**, 1385 (1924); **179**, 204. — WALTER, H.: *Z. Bot.* **16**, 353 (1924). — RICHARD, F. J.: *New Phytologist* **26**, 187 (1927).

¹⁰ COLLORIO, H. M.: *Planta (Berl.)* **5**, 1 (1928). — ILJIN, W. S.: *Flora (Jena)* **16**, 379 (1913).

¹¹ WALTER, H.: Zitiert auf S. 330, Anm. 3. — Siehe auch F. PAMMLER: *Fortschr. Landw.* **3**, 441 (1928).

Wachstum vollzieht sich nur oberhalb einer gewissen Grenze der relativen Dampfspannung, die z. B. für die Schimmelpilze *Aspergillus* und *Penicillium* bei etwa 85%, für *Mucor* und Hefen bei 90—95%, für Bakterien aber oberhalb 96% liegt und für die Keimung höherer Pflanzen noch näher an 100% liegen dürfte.

Als relativer Wasserverbrauch oder Transpirationskoeffizient wird das Verhältnis von Wasserverbrauch zur erzielten Trockensubstanz oder die pro Gewichtseinheit Trockensubstanz von der Pflanze abgegebene Wassermenge bezeichnet¹. Wie nicht anders zu erwarten, sind diese Größen je nach Pflanze und Außenbedingungen sehr ungleich²; im allgemeinen fallen sie um so geringer aus, je höher die Ernte ist, und sind auch zur Zeit der stärksten Entwicklung am geringsten³. Mit zunehmendem Wassergehalt des Bodens steigen die Erträge nach Art einer logarithmischen Kurve, die sich z. B. mit Hilfe der MITSCHERLICHschen Ertragsformel interpolieren läßt⁴. Wo sich oberhalb einer gewissen Bodenfeuchtigkeit ein Abfall der Erträge einstellt, dürften dafür sekundäre Momente verantwortlich zu machen sein, z. B. die ungenügende Sauerstoffversorgung der Wurzeln, die Bildung von Säuren im schlecht durchlüfteten Boden u. a.⁵.

Über den Einfluß steigender Nährstoffgaben auf den Ertrag, ein besonders für die Landwirtschaft wichtiges Gebiet der Pflanzenernährung⁶, ist im Laufe der Zeit ein sehr großes Material zusammengetragen worden. Hinsichtlich der mathematischen Formulierung der Abhängigkeit der Erträge von gestaffelten Gaben eines Nährstoffes bei Konstanzhaltung der übrigen oder der Nährstoffe in ihrer Gesamtheit sei auf den vorhergehenden Abschnitt verwiesen. Die Zunahme der Erträge mit steigenden Nährstoffgaben erfolgt bis zu einer bestimmten Nährstoffmenge (Optimum), mit deren Überschreitung sie wieder abfallen⁷.

Bezeichnen wir die der Pflanze von außen dargebotene Nährstoffmenge mit x , die von ihr daraus aufgenommene Nährstoffmenge mit ξ und den dazugehörigen Ertrag mit y^* , so ist die Nährstoffausnutzung q als das Verhältnis der aufgenommenen zur dargebotenen Nährstoffmenge:

$$q = \frac{\xi}{x}.$$

Der Innenproduktionswert der aufgenommenen Nährstoffmenge (Innenwirkung oder Nährstoffverwertung) p ist das Verhältnis des Ertrages zur aufgenommenen Nährstoffmenge:

$$p = \frac{y}{\xi},$$

¹ Den reziproken Wert, die von einer Pflanze pro 1 kg verbrauchten Wassers gebildete Trockensubstanz nennt N. A. MAXIMOW [Jb. Biol. **62**, 128 (1923)] die „Produktivität der Transpiration“. Die Transpiration kann auch auf die Blattoberfläche bezogen werden [zum Beispiel: W. G. ALEXANDROW: Ber. dtsh. bot. Ges. **45**, 67 (1927)].

² BRIGGS, L. J. u. H. L. SHANTZ: J. agric. Res. **3**, 1 (1914). — Zitate bei RUSSEL-BREHM: Boden und Pflanze, S. 35. Dresden 1914. — WOLLNY, E.: Forschgn a. d. Geb. d. Agrik.physik **4**, 93.

³ SEELHORST, C. v.: J. Landw. **59**, 259 (1911). — LOMANITZ, S.: Soil Sci. **18**, 353 (1924). — POWERS, W. L.: J. amer. Soc. of Agron. **19**, 1007 (1927).

⁴ WIESENBERG, F.: Bot. Archiv **14**, 261 (1926). — WUNDERLICH: Ebenda **15**, 262. — PILASKI: Ebenda, S. 325. — SCHULZ, G.: Landw. Jb. **65**, 837 (1927). — GEHRMANN, E.: Ebenda, **65**, 893 (1927). — Gegen die von E. A. MITSCHERLICH [ebenda, **65**, 437 (1927)] verfochtene Konstanz des Wirkungsfaktors (c) des Wassers wandten sich M. GERLACH u. O. NOLTE (ebenda **65**, 101; **66**, 721).

⁵ MITSCHERLICH, E. A.: Landw. Jb. **42**, 701 (1912); **43**, 661 (1913).

⁶ Wird doch die Anteilnahme der Düngung an der gewaltigen Steigerung der Erträge Deutschlands vor dem Kriege mit 50% veranschlagt: O. LEMMERMANN: Z. Pflanzenernähr B **1**, 3 (1922).

⁷ Vgl. z. B.: A. RIPPEL: Z. Pflanzenernähr A **8**, 65 (1926). — MEYER, R.: Ebenda A **10**, 329 (1928). — BORESCH, K.: Erg. Biol. **4**, 159, 169 (1928).

* BAULE, B.: Landw. Jb. **62**, 139 (1925). — BEHRENS, W. U.: Z. Pflanzenernähr A **11**, 150 (1928).

und dazu reziprok ist der Nährstoffgehalt der Pflanzensubstanz oder die Nährstoffkonzentration in der Pflanze p' :

$$p' = \frac{\xi}{y}.$$

Das Produkt aus q und p liefert den Außenproduktionswert (Außenwirkung des Nährstoffes) P als das Verhältnis des Ertrages zur dargebotenen Nährstoffgabe:

$$P = q \cdot p = \frac{y}{x}.$$

Durch diese Beziehung ergibt sich der Zusammenhang des pflanzlichen (Außen-) Wirkungsgesetzes mit dem Innenwirkungsgesetz und dem Nutzungsgesetz, die noch wenig bekannt sind. Sowie aber der Außenproduktionswert P eines Nährstoffes mit steigendem Ertrag abnimmt, gilt solches auch vom Innenproduktionswert p . Nach BEHRENS¹ ist p um so kleiner, je schwerer der betreffende Nährstoff löslich ist, weil dann die Nährstoffaufnahme erst in einem späteren Zeitpunkte erfolgt. Weil die Aufnahme eines Nährstoffes meist nicht proportional der dargebotenen Menge desselben verläuft, kann das Innenwirkungsgesetz, das die Innenwirkung des aufgenommenen Nährstoffes auf den Ertrag behandelt, nicht identisch sein mit dem Außenwirkungsgesetz (oder Wirkungsgesetz schlechthin), das die Beziehung der von außen dargebotenen Nährstoffgaben zum Ertrag umfaßt. Trotzdem kann auch für das Innenwirkungsgesetz als Interpolationsformel z. B. die Gleichung von MITSCHERLICH-BAULE (s. S. 348) in erster Annäherung dienen².

Nimmt aber p mit der durch Erhöhung der Nährstoffgabe bedingten Zunahme der Erträge ab, so muß die zu p reziproke Konzentration des gestaffelten Nährstoffes in der Pflanzensubstanz mit steigenden Gaben dieses Nährstoffes zunehmen, die Verwertung desselben für die Stoffbildung sinkt mit steigender Gabe, die Pflanze nimmt immer größere Mengen von ihm auf, ohne sie zur weiteren Bildung von Trockensubstanz auswerten zu können (Luxuskonsum)³. Dieses Anwachsen des Prozentgehaltes der Trockensubstanz an einem Nährstoff mit steigender Dosierung desselben ist schon von niedrigen Gaben an zu beobachten⁴. Darauf beruhen die Versuche, den Jod- oder Eisengehalt der dem menschlichen Konsum dienenden Pflanzen durch Düngung mit diesen Stoffen anzureichern⁵. Der Mangel an einem Nährstoff pflegt sich in einem geringeren Prozentgehalt der Pflanzenmasse an diesem Nährstoff zu äußern, während andere Nährstoffe eine prozentische Zunahme erfahren können⁶; der im Minimum befindliche Nährstoff wird also voll ausgewertet, kann aber durch Begrenzung der Stoffbildung eine unökonomische Aufnahme anderer Nährstoffe nach sich ziehen. Dabei

¹ BEHRENS, W. U.: Z. Pflanzenernährg A **11**, 93 (1928).

² RIPPEL, A.: J. Landw. **70**, 9 (1922) = Z. Pflanzenernährg A **3**, 396 (1924) = Wachstumsgesetze, S. 70ff. (1925).

³ HABERLANDT: Der allgemeine Pflanzenbau, S. 240, Wien 1879. OERMICHEN, P.: Einfluß der Düngung auf Menge und Zusammensetzung der Asche verschiedener Kulturpflanzen. Diss. Leipzig 1895.

⁴ Z. B. für Phosphorsäure in Roggenpflanzen: F. W. PARKER: Soil Sci. **24**, 129 (1927). Jod: TH. V. FELLENBURG: Biochem. Z. **160**, 210 (1925); **188**, 326 (1927). WRANGELL, M. V.: Naturwiss. **15**, 70 (1927). STROBEL u. SCHARER: Ebenda **15**, 539 (1927). Deutsche landw. Presse **54**, 485 (1927). Eisen: M. SIDORINE u. T. KOSLOF: J. Landw. Wiss. Mosk. **3**, 489 (1926).

⁵ Zum Beispiel: J. G. DICKSON: Amer. J. Bot. **8**, 256 (1921). GODLEWSKI, E.: C. r. Acad. agric. France **9**, 404 (1923). Doch weisen Hungerpflanzen, die ohne Zugabe des variierten Nährstoffes gewachsen sind, häufig einen höheren Prozentgehalt an diesem Nährstoff auf als die mit den niedrigsten Gaben desselben gewachsenen: A. RIPPEL: Wachstumsgesetze, S. 61.

prägen sich derartige Verhältnisse mehr in den vegetativen Organen der Pflanze als in den Samen aus. MITSCHERLICH¹ stellte auch das Konzentrationsgesetz z. B. für den Prozentgehalt der Ernte an Phosphorsäure mit Hilfe seiner Gleichung dar. Nach PFEIFFER² weisen die Erträge für diejenigen Punkte von Ertragskurven, bei denen die Steigerung $[c(A-y)]$ dividiert durch den jeweils erzielten Ertrag y (Subtangente) zu denselben Werten führt, den gleichen prozentischen Nährstoffgehalt auf.

Auch q , die Nährstoffausnützung, nimmt mit steigendem Ertrage ab, besonders bei schwer löslichen Nährstoffen³. Die aufgenommene Nährstoffmenge in Prozenten der dargebotenen sinkt in der Regel mit Zunahme der Nährstoffgabe, kleine Nährstoffmengen werden also vollkommener aufgenommen als größere. Auch auf das Aufnahmegesetz brachte MITSCHERLICH⁴ seine Gleichung in Anwendung. Wenn auch die Nährstoffe in Wasser gelöst in die Pflanze eintreten, so sind die Beziehungen zwischen dem Import des Wassers und der darin gelösten Nährstoffe nicht einfach. SAUSSURE⁵ hatte aus seinen noch primitiven Versuchen geschlossen, daß die Wurzeln stets verdünntere Lösungen aufnehmen, also weniger Salz im Verhältnis zum Wasser. Spätere Untersucher konnten die allgemeine Gültigkeit des SAUSSURESchen „Gesetzes“ nicht bestätigen⁶. Nach WOLF, der einfache Salzlösungen durch die Wurzeln von Mais und Feuerbohne aufsaugen ließ, steigt die relative Salzaufnahme im allgemeinen mit der Verdünnung an und hängt nicht nur von der Pflanze, sondern auch von der Art des Salzes ab; schon seine Versuche geben Beziehungen der Salzaufnahme zur lyotropen Ionenreihe zu erkennen. Nach PRÁT⁷ erfolgt aus reinen $m/100$ -Lösungen die Aufnahme von Kalium- und Natriumchlorid entsprechend der Quantität des aufgenommenen Wassers, Magnesium- und Calciumchlorid aber werden in geringerer Menge aufgenommen, als dem Volumen des transpirierten Wassers entspricht. In kurzfristigen Resorptionsversuchen mit Gerste konnte HOAGLAND⁸ durch nachträgliche Analyse der Nährlösung beobachten, daß die Pflanzen Nitrat, Phosphat und Kali relativ viel stärker als das Wasser aufnehmen, während Calcium, Magnesium und Sulfat langsamer als das Wasser eindringen. Die gleiche Gruppierung der biogenen Ionen ergab sich aus der Analyse der Helianthuspflanzen in den Untersuchungen RIPPELS⁹ über den Aufnahmeverlauf der Boden Nährstoffe. In Versuchen SOBAUERS nahmen Erbsenpflanzen im Verhältnis zum aufgesogenen Wasser um so weniger Salze auf, je lebhafter sie transpirierten, die absolute Salzaufnahme aber war bei starker Verdunstung eine größere. In Versuchen MUENSCHERS mit Gerste ergab sich keine Beziehung zwischen Aschengehalt und Transpiration¹⁰. Auch PRÁT fand nur eine sehr geringe Abhängigkeit der Elektrolytresorption von der Transpiration.

Aber nicht nur der Ertrag, auch die *Zusammensetzung* der Pflanze wird durch Variierung eines Nährstoffes oder eines Wachstumsfaktors überhaupt in mannig-

¹ MITSCHERLICH, E. A.: Landw. Jb. **39**, 133 (1910) — Bodenkunde, S. 181. Berlin 1923. — Vgl. auch O. LEMMERMAN u. A. EINECKE: Landw. Jb. **40**, 235 (1911).

² PFEIFFER, TH., W. SIMMERMACHER u. A. RIPPEL: J. Landw. **67**, 1 (1919).

³ BEHRENS, W. U.: Z. Pflanzenernährg A **11**, 100 (1928). — WIESSMANN, H.: Fortschr. Landw. **1**, 714 (1926). — PFEIFFER, TH. u. Mitarbeiter: Zitiert in Anm. 2.

⁴ MITSCHERLICH, E. A.: Zitiert in Anm. 1.

⁵ SAUSSURE, TH. v.: Rech. chim. sur la végét. **1804**, 247.

⁶ KNOP, W.: Landw. Versuchsstat. **1**, 193 (1859). — WOLF, W.: Ebenda **6**, 203 (1864); **7**, 193 (1865). — HANSTEEN, B.: Landw. Jb. **36**, 265 (1907). — PANTANELLI: Jb. Bot. **56**, 695 (1915).

⁷ PRÁT, S.: Biochem. Z. **136**, 366 (1923). — ⁸ HOAGLAND: Soil Sci. **16**, 225 (1923).

⁹ RIPPEL, A.: Biochem. Z. **187**, 272 (1927).

¹⁰ SOBAUER: Forschgn a. d. Geb. d. Agrik.-Physik **3**, 429. — MUENSCHER, W. C.: Amer. J. Bot. **9**, 311 (1922). — MENDIOLA, B.: Philippine J. Sci. **20**, 639 (1922).

faltiger Art und Weise beeinflusst. Auch in dieser Hinsicht steht ein kaum überschbares Analysenmaterial zur Verfügung, das aber vielfach noch der Entwirrung bedarf. Die Anwendung variationsstatistischer Methoden¹ könnte zur Klärung dieser Beziehungen viel beitragen.

Bei den mannigfaltigen, leider noch wenig geklärten Beziehungen zwischen Mineralstoffen und organischen Verbindungen des Pflanzenkörpers ist es verständlich, daß gesteigerte Zufuhr bestimmter Nährstoffe auch die organische Zusammensetzung des Pflanzenkörpers bis zu einem gewissen Grade abzuändern vermag. Bekannt ist der günstige Einfluß, den die Einführung geeigneter Stickstoffquellen, des Eisens und anderer Nährstoffe auf die Ausbildung des Chlorophylls² ausübt, während der Anthocyanbildung gerade ein Mangel an Stickstoff förderlich sein kann³. Daß eine reichliche Versorgung der Pflanze mit Nitraten oder Ammoniumsalzen bei Gegenwart ausreichender Mengen von Zucker den Eiweißgehalt zu heben und auch andere stickstoffhaltige Verbindungen zu mehren vermag, ist begreiflich⁴, desgleichen wäre es verständlich, wenn die Zufuhr von Sulfaten ähnlich wirken und den Gehalt an schwefelhaltigen Stoffen erhöhen würde⁵. Wenig durchsichtig sind die Beziehungen, die zwischen der Bildung von Eiweißstoffen und Darreichung von Phosphorsäure⁶, von Kohlehydraten und Kalium⁷ bestehen, und andere derartige vermutete Zusammenhänge⁸, weil die Rolle der einzelnen

¹ ROSENTHALER, L.: Biochem. Z. **134**, 225 (1922); **136**, 482 (1923). — BLUMER, S.: Ebenda **131**, 125 (1923). — BERZELLER, L. u. H. WASTL: Ebenda **177**, 168, 181, 190 (1926); **181**, 117, 133 (1927).

² MATWALD, K.: Angew. Bot. **5**, 33 (1923). — Z. Pflanzenernähr. A **9**, 57 (1927). — REMY, TH. u. H. LIESEGANG: Landw. Jb. **64**, 213 (1926). — DEUBER, C. G.: Bot. Gaz. **82**, 132 (1926). — Magnesium: MAMELLI: Atti Ist. Bot. Pavia (2) **15**, 151 (1913). — MAZÉ, P.: C. r. Soc. Biol. **77**, 539. Paris 1914. — Betr. Eisenchlorose siehe S. 372, Anm. 9.

³ CZARTKOWSKI, A.: Ber. dtsh. bot. Ges. **32**, 407 (1914).

⁴ CZAPEK: Biochimie **2**, 297 ff. — Beeinflussung des Proteingehaltes des Weizens durch Düngung: K. WELLER: Einfluß der Düngung auf Ertrag, Güte usw. der Sommerweizenpflanze. München-Freising 1927. — SWANSON, C. O.: Ref. Z. Pflanzenernähr. B **6**, 187 (1927). — NEIDIG, R. E. u. R. S. SNYDER: Soil Sci. **18**, 173 (1924). — NEUMANN, P.: Einfluß der Düngung auf die Backfähigkeit des Getreides (Klebergehalt). Z. Pflanzenernähr. B **3**, 9 (1924). — Blausäuregehalt der Hirse: R. M. PINCKNEY: J. agric. Res. **27**, 717 (1924). — N-Ernährung ohne Einfluß auf den Alkaloidgehalt des Tabaks: K. MÖTHER: Planta (Berl.) **5**, 601 (1928). — des Stechapfels: W. PLOSKY: Ref. Z. Pflanzenernähr. A **10**, 240 (1928).

⁵ Alylsenfö: E. MAURIN: Bull. Sci. Pharmacol. **29**, 76 (1922). — WESTER, D. H.: Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **24**, 123 (1914). — DAFERT u. THOMA: Z. landw. Versuchswes. Österr. **24**, 1 (1921).

⁶ WAGNER, P.: Einige praktische Düngungsfragen 1884, 51. — MAYER, A.: Landw. Versuchsstat. **41**, 433 (1892). — Eiweiß und Lecithin: J. STOKLASA: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. I **104**, 617.

⁷ NOBBE: Landw. Versuchsstat. **13**, 398 (1871). — HELLRIEGEL u. WILFARTH: Arb. dtsh. landw. Ges., B. 68. — MATOUŠEK: Chem. Zbl. **1914** I, 1509. — STOKLASA, J.: Z. landw. Versuchswes. Österr. **15**, 711 (1912). — STOKLASA, J. u. J. PĚNKAVA: Chem. Zelle **12**, 403 (1926). — SABALITSCHKA, TH.: Z. angew. Chem. **1924**, 690. — Saccharose und Kalium: G. DE PLATO: Ann. staz. chim. agric. sper. Roma (2) **3**, 195 (1909).

⁸ Eiweißbildung und Kalium: J. STOKLASA: Biochem. Z. **73**, 107 (1916). — WEEWERS, T.: Ebenda **89**, 281 (1918). — Rec. Trav. bot. néerl. **8**, 289 (1911). — Aleuron und Magnesium: S. POSTERNAK: C. r. Acad. Sci. **140**, 323 (1905). — Stickstoffgehalt und Calcium: PARKER u. TRUOD: Soil Sci. **10**, 49 (1920). — BURRELL, R. C.: Bot. Gaz. **82**, 320 (1926). — Kohlehydrate und Stickstoff: E. A. MITSCHERLICH u. F. DÜHRING: Fühl. landw. Ztg. **69**, 467 (1920).

Starke und Phosphorsäure: J. H. NORTHROP u. J. M. NELSON: J. amer. chem. Soc. **38**, 472 (1916). — SAMEC, M. u. A. MAYER: Kolloidchem. Beih. **16**, 89 (1922). — HILTNER, L. u. F. LANG: Ref. BIEDERM. Zbl. Agr.-Chem. **51**, 74 (1922). — Vgl. auch C. NEUBERG u. J. LEIBOWITZ: Biochem. Z. **193**, 241 (1928). — Kohlehydrate und Chlor: SJÖLLEMA: Landb. Tijds. **1899**, 222. — LEMMERMAN, O. u. K. ECKL: Z. Pflanzenernähr. u. Düng. B **2**, 385 (1923). — Kalidüngung erhöht den Solanin gehalt der Kartoffeln: TH. SABALITSCHKA u. C. JUNGERMANN: Pharm. Ztg. **70**, 272 (1925). — Düngung ändert die Zusammensetzung von Samen fetten: R. KAYSER: Bot. Archiv **10**, 349 (1925).

Mineralstoffe im intermediären Stoffwechsel der Pflanze noch ungenügend geklärt ist.

Auch andere Wachstumsfaktoren beeinflussen die Zusammensetzung der Pflanze und können, sofern sie selbst im Verlaufe des Tages oder Jahres periodischen Schwankungen unterliegen, ihren Rhythmus auch der stofflichen Zusammensetzung der Pflanze aufprägen.¹ Die Chlorophyllausbildung², die Entstehung des Anthocyans³, der Alkaloidgehalt⁴ und vor allem der Gehalt an Assimilaten zeigt vielfache Beziehungen zur Lichtintensität. Auch die Menge des Wassers ist nicht ohne Rückwirkung auf das Mengenverhältnis der Pflanzenstoffe⁵. Es gibt Pflanzen, die unter den verschiedensten Bedingungen des Klimas und Bodens einen nahezu gleichen Eiweißgehalt in ihren Samen behaupten; nach IWANOFF⁶ gehören hierzu die vom Bodenstickstoff unabhängigen Leguminosen und der Mais, während bei anderen Cerealien der Eiweißgehalt von der geographischen Lage des Standortes ganz bedeutend beeinflusst wird. Angesichts der Fülle des Stoffes mögen diese Beispiele und Hinweise genügen.

Endlich sei noch ein Hinweis auf jene Ergebnisse der experimentellen Morphologie gestattet, die den Einfluß abgeänderter Nährstoffgaben oder der Varierung einer sonstigen Wachstumsbedingung auf die Ausbildung der pflanzlichen Organe und Gewebe betreffen. Müssen doch diese formativen Wirkungen letzten Endes auf stofflichen Umsetzungen beruhen, und sie greifen auch auf vielfache Weise in die Ertragsbildung ein. So kann das Verhältnis vom Wurzel- zum

¹ Beispiele für tägliche Veränderungen in der Zusammensetzung pflanzlicher Organe. Chlorophyllgehalt: M. HENRICI: Ref. Ber. über wiss. Biol. **4**, 424 (1927). — Kohlehydrate im Blatt: GAST, W.: Hoppe-Seylers Z. **90**, 1 (1917). — MILLER, E. C.: J. agric. Res. **27**, 785. — ALEXANDROW, W. G.: Ber. dtsh. bot. Ges. **44**, 217 (1926). — LANGNER, W.: J. Bot. **67**, 291 (1927). — STANESCU, P. P.: Ref. Ber. wiss. Biol. **7**, 358 (1928). Photosynthese: S. KOSTYTSCHEW u. Mitarbeiter: Planta (Berl.) **1**, 679 (1926); **2**, 1 (1926); **3**, 696 (1928). — MAXIMOW, N. A.: Ber. dtsh. bot. Ges. **46**, 383 (1928). — Atmung: N. JOHANSSON: Sv. bot. Tidskr. **20**, 107 (1926). Stickstoff- und Säurestoffwechsel: A. CH. CHIBNALL: Ann. of Bot. **37**, 511 (1923). — Biochem. J. **16**, 608; **18**, 387. — RÜHLAND u. WETZEL: Planta (Berl.) **1**, 558 (1926). — WETZEL, K.: Ebenda **4**, 476 (1927). — ULRICH, H.: Ebenda **1**, 565 (1926). — Blattasche: RAMANN: J. Bot. **50**, 84 (1912). — WLODEK, J.: Bull. int. acad. Polonaise. Cl. math.-nat. B **1923**, 65. — Wassergehalt: B. LIVINGSTON u. N. BROWN: Bot. Gaz. **53**, 309 (1912). — LLOYD, F. E.: Bull. of the Torrey bot. club **40**, 1. — SHREVE, E. B.: Carnegie Inst. Washington 1914, Publ.-Nr 194. — KNIGHT, R. C.: Ann. Bot. **36**, 361 (1922). — MAXIMOW, N. A. u. KRASSNOSSELSKY: J. Ecology **12**, 95 (1924). — KOKETSA: Botanical Mag. **40**, 122, Tokyo 1926.

² Schattenpflanzen chlorophyllreicher als Sonnenpflanzen: W. LUBIMENKO: C. r. Acad. Sci. **145**, 1347 (1907); **176**, 1915 (1923). — Ann. se. nat., 9. sér. Bot. **7**, 321 (1908). — HENRICI, M.: Verh. naturf. Ges. Basel **32**, 107 (1918). — STALFELT, M. G.: Medd. Stat. skogs-förs. anst. **1924**, Nr 5, 181. — JOHANSSON, N.: Sv. bot. Tidskr. **20**, 107 (1926).

³ FISCHER, H.: Flora (Jena) **98**, 380 (1908). — NOACK, K.: Z. Bot. **10**, 561 (1918); **14**, 41 (1920).

⁴ STUTZER u. GOY: Biochem. Z. **56**, 220 (1913). — GORIS, A. u. H. DELUARD: C. r. Acad. Sci. **174**, 188 (1922). — DAFERT, O.: Angew. Bot. **2**, 23 (1921). — BÖMER, A. u. H. MATZIS: Z. Unters. Nahrungsmitt. usw. **47**, 97 (1924). — SABALITSCHKA, TH. u. C. JUNGERMANN: Biochem. Z. **164**, 279 (1925). — MOTHES, K.: Planta (Berl.) **5**, 582 (1928).

⁵ MAYER, AD.: J. Landw. **46**, 173 (1898). — BÜNGER, A.: Diss. Göttingen 1906. — SEELHORST, C. v.: J. Landw. **59**, 259 (1911). — LUNDEGARDH, H.: J. Bot. **53**, 421 (1914). — SCHROEDER, H. u. T. HORN: Biochem. Z. **130**, 165 (1921). — HJIN, W. S.: Jb. Bot. **61**, 670, 698 (1922). — MOLISCH, H.: Ber. dtsh. bot. Ges. **39**, 339 (1921). — HORN: Bot. Archiv **3**, 137 (1923). — AHRNS: Ebenda **5**, 3. bis 4. H. — MOTHES, K.: Ber. dtsh. bot. Ges. **46**, (59) (1928). — Einfluß der Wasserezufuhr auf die Zusammensetzung von Getreidekörnern: F. T. SHUTT: J. agricult. Sci. **3**, 335 (1910). — BAYLEY, C. H.: Minnesota Exp. Stat. Bull. **1913**, 131. — GREAVES, J. E. u. E. G. CARTER: J. of biol. Chem. **58**, 531. — GREAVES, J. E. u. D. H. NELSON: J. agric. Res. **31**, 183 (1925).

⁶ IWANOFF, N. N.: Biochem. Z. **182**, 88 (1927) und Ref. in Ber. Biol. **6**, 92 (1927).

Sproßgewicht¹ durch verschiedene Faktoren abgeändert werden, häufig ist dieses Verhältnis größer, wenn die oberirdischen Teile schwächer entwickelt sind. Allgemein bekannt ist das durch Lichtmangel hervorgerufene Etiolement², das Längenwachstum des Stengels erscheint bei Dikotylen z. B. zumeist gefördert, während die Blattspreiten klein bleiben. Eine Überverlängerung der Wurzel³ kann wieder durch Stickstoff- oder Phosphorsäuremangel hervorgerufen werden. Zahlreiche Arbeiten behandeln den Einfluß der Düngung verschiedener Kulturpflanzen auf ihre äußere und innere Gestaltung⁴. Auch auf die formativen Einflüsse variiert Wasserversorgung sei hier erinnert⁵.

Der Wirkungswert der Wachstumsfaktoren, der Nährwert verschiedener Nährstoffformen. Reizstoffe.

Faßt man die Menge der von der Pflanze gebildeten Trockensubstanz als Maß für die Wirksamkeit eines Wachstumsfaktors auf, so ergibt sich eine verschiedene Wertigkeit der Wachstumsbedingungen, je nach dem ob viel oder wenig von dem betreffenden Ertragsfaktor zur Bildung der Einheit der Pflanzenmasse benötigt wird. Je weniger von diesem hierzu erforderlich ist, desto höher ist sein Wirkungswert. In dieser Hinsicht bestehen beträchtliche Unterschiede zwischen den biogenen Elementen, aber auch die verschiedenen chemischen Formen, in denen das gleiche Element der Pflanze dargeboten werden kann, lassen eine verschiedene Wertigkeit erkennen. Die Wertbeurteilung eines Wachstumsfaktors setzt die nicht immer erfüllbare Konstanthaltung aller übrigen Wachstumsbedingungen voraus und kann auf die Verwertung der der Pflanze dargebotenen oder von ihr aufgenommenen Menge des geprüften Faktors bezogen werden. Nicht alle Wachstumsfaktoren lassen sich hinsichtlich ihres Wertes für die Bildung der Pflanzensubstanz vergleichen, weil es an einer gemeinsamen Vergleichsbasis fehlt, z. B. Licht und Nährstoffe. Doch bestehen Analogien. So wie einer Pflanze die gleiche Nährstoffmenge in verschiedener Form verabreicht und ihre Wirkung auf die Stoffproduktion untersucht werden kann, läßt sich auch die Wirkung des einstrahlenden oder aufgenommenen Lichtes gleicher Intensität, jedoch verschiedener Wellenlänge vergleichen.

Die von der grünen Pflanze absorbierte elektromagnetische Energie der Sonnenstrahlung wird im Pflanzenkörper teilweise in Wärme umgesetzt, ein Teil wird bei der Photosynthese in chemische Energie umgewandelt, und ein kleiner Teil mag auch von dem auch in der lebenden Pflanze fluoreszierenden⁶ Chlorophyll wieder als Strahlung abgegeben werden. Die das Sonnenlicht zusammensetzenden Strahlen besitzen eine ungleiche Wirkung auf die Assimilation der Kohlensäure.

¹ SELLHORST, C. V.: J. Landw. **46**, 52 (1898). — HOAGLAND u. MARTIN: Soil Sci. **16**, 367 (1923). — LOMANTZ, S.: Ebenda **18**, 353 (1924). — RIPPET, A. u. O. LUDWIG: Biochem. Z. **177**, 318 (1926). — TURNER, W. TIL: Soil Sci. **21**, 303 (1926). — REID, E. M.: Amer. J. Bot. **13**, 548 (1926). — KISSER, J.: Planta (Berl.) **3**, 562, 578 (1927). — PROBST, S.: Ebenda **4**, 651 (1927). — ROOTSI, N.: Die Ernährung der Pflanze **24**, 175 (1928).

² BENECKE u. JOST: Pflanzenphysiologie **2**, 50ff. (1923).

³ BENECKE, W.: Bot. Ztg. **61**, 19 (1903). — SCHÖNE: Flora (Jena) **96**, 276 (1906). — GERCKE, W. F.: Bot. Gaz. **72**, 404 (1921).

⁴ BIEHMER, V.: Mitt. d. biol. Reichsanst. f. Land- u. Forstwirtschaft. **21**, 274 (1921). — HUNDGOTT, W.: J. Landw. **73**, 177 (1925). — SCHWARTZ, G.: Allg. Bot. **9**, 465 (1927). — BLANCHONNET u. CRANNOY: C. r. Acad. Agric. **1924**, Nr. 32. — SCHATZKE, E. u. A. VORKE: Landw. Jb. **61**, 395 (1928). — WILSMANN, H.: Z. Pflanzenzüchtg. A **2**, 1 (1923). — STECH, P.: Ebenda **7**, 257 (1926). — BIEDEMANN, G. u. H. FABIAN: Pflanz. Landw. **3**, 406 (1928).

⁵ BENECKE u. JOST: Pflanzenphysiologie **2**, 72 (1923). — TOMANOW, J. J.: Planta (Berl.) **3**, 391 (1927).

⁶ STEIN, K.: Ber. dtsh. bot. Ges. **38**, 28 (1920). — NOACK, K.: Naturwiss. **14**, 383 (1926). — Z. Bot. **17**, 481 (1925).

URSPRUNG¹ konnte zeigen, daß zur photosynthetischen Stärkebildung in Phaseolus- und anderen Blättern die Strahlen von ca 330 $\mu\mu$ bis ins Ultrarot, zum Teil also auch unsichtbare Strahlen sich eignen. Bei gleicher Intensität der einfallenden Strahlung herrscht zwischen Stärkebildung und Absorption der einzelnen Strahlengattungen im Chlorophyll angenäherte Proportionalität. Bei Gleichheit der absorbierten Strahlung aber erhielten WARBURG und NEGELEIN² eine Abnahme der Ausbeute bei der Kohlensäureassimilation mit abnehmender Wellenlänge und erblickten darin eine Bestätigung des photochemischen Äquivalenzgesetzes von EINSTEIN. Höhere Ausbeuten im Grün als im Rot will WURMSER³ an Ulva gefunden haben. Sehr wahrscheinlich folgt auch die Lichtkeimung dem EINSTEIN'schen Gesetz und vielleicht auch andere photosensible Vorgänge in der Pflanze⁴. Die Angaben über die Wirkungen verschiedener Spektralbezirke auf den Ertrag stehen auf unsicheren Grundlagen, weil nicht auf Intensitätsgleichheit der untersuchten Strahlung geachtet wurde⁵.

Die wichtigste Kohlenstoffquelle der autotrophen Pflanzen ist das Kohlendioxyd, gleichgültig, ob es der atmosphärischen Luft oder wie bei Wasserpflanzen hauptsächlich der Hydrolyse von Bicarbonaten oder Carbonaten entstammt⁶. Auch der Formaldehyd kann bis zu einem gewissen Grade von der grünen Pflanze verarbeitet werden⁷, ebenso verschiedene andere organische Stoffe⁸, doch fehlt es noch an quantitativen Untersuchungen, in welchem Maße eine organische Ernährung durch die Wurzel die normale Kohlensäureassimilation ergänzen kann. Desgleichen können sich zur Stärkebildung in Blättern und Sprossen verschiedene Zucker und Zuckeralkohole eignen; die Brauchbarkeit organischer Säuren für die Stärkebildung bei *Polytoma uvella* hat PRINGSHEIM erwiesen⁹. Bei heterotrophen Pflanzen herrscht hinsichtlich der Ver-

¹ URSPRUNG, A.: Ber. dtsh. bot. Ges. **35**, 44 (1917); **36**, 95, 111 (1918). — Betr. Absorption im lebenden Blatt siehe auch P. LASAREFF: Biochem. Z. **182**, 131 (1927).

² WARBURG, O. u. E. NEGELEIN: Z. physik. Chem. **106**, 191 (1923) — Naturwiss. **13**, 985 (1925); **14**, 167 (1926). — GAFFRON, H.: Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 755 (1927). — Siehe auch K. BORESCH: Naturwiss. **10**, 505 (1922).

³ WURMSER, R.: Rech. assim. chloroph. 1921 (Paris), ref. Bot. Zbl. **1**, 137 (1922) Ann. de Physiol. **1925** I, 48 — C. r. Acad. Sci. **181**, 374 (1925) — J. Physique **7**, 33 (1926).

⁴ KOMMERELL, E.: Jb. Bot. **66**, 461 (1927). — Komplizierte Verhältnisse bei der Lichtwirkung auf die Sporenkeimung: J. STEPHAN: Planta (Berl.) **5**, 381 (1928). — Betr. photischer Erregung der Plasmaströmung: H. SCHWEICKERDT: Jb. Bot. **68**, 79 (1928).

⁵ LUBIMENKO, W.: Rev. gén. Bot. **23**, 1 (1911) — C. r. Acad. Sci. **177**, 606 (1923). — SCHANZ, F.: Biol. Zbl. **38**, 283 (1918) — Ber. dtsh. bot. Ges. **37**, 430 (1919) — Pflügers Arch. **181**, 229 (1920). — DORNO, C.: Ebenda **184**, 204 (1920).

⁶ NATHANSOHN, A.: Verh. Sächs. Ges. Wiss. Leipzig, Math.-physik. Kl. **59**, 211 (1907). — RUTTNER, Fr.: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien. Math.-naturwiss. Kl. **130**, 71 (1921).

Absorption von CO₂ durch Weizenwurzeln: J. F. BREAZEALE: J. agric. Res. **26**, 303 (1923). — CO₂-Transport: L. G. ROMELL: Flora (Jena) **121**, 125. — SCHROEDER, H.: Ebenda **117**, 270 (1924).

⁷ BOKORNY, Th.: Ber. dtsh. bot. Ges. **9**, 103 (1891) — Pflügers Arch. **125**, 467 (1908); **128**, 565 (1909) — Biochem. Z. **36**, 83 (1911). — GRAFE, V.: Ber. dtsh. bot. Ges. **27**, 431 (1909); **29**, 19 (1911) — Biochem. Z. **32**, 114 (1911). — BAKER, S. M.: Ann. of Bot. **27**, 411 (1913). — WILSTÄTTER, R. u. A. STOLL: Unters. Assim. Kohlens., S. 163. Berlin 1918. — JACOBY, M.: Biochem. Z. **101**, 1 (1919); **128**, 119 (1922). — SABALITSCHKA, Th.: Z. angew. Chem. **35**, 684 — Biochem. Z. **144**, 545, 551; **145**, 373 (1924); **172**, 45; **176**, 210 (1926); **197**, 193 (1928).

⁸ BOKORNY, Th.: Zbl. Bakter. **47** II, 191, 301 (1916) — Landw. Jb. **51**, 141 (1918). — CZAPEK, Fr.: Naturwiss. **8**, 226 (1920). — ROBBINS, W. S.: Bot. Gaz. **65**, 543 (1918). — BASTEIRO, C. DE U. M. DURAND: Rev. gén. Bot. **31**, 94 (1919) — C. r. Acad. Sci. **168**, 467 (1919). — CIAMICIAN u. RAVENNA: Gaz. Chim. Ital. **48** I, 253 (1918). — BOTTOMLEY: Ann. of Bot. **34**, 345, 353 (1920).

⁹ BOEHM, J.: Bot. Ztg. **41**, 36 (1883). — MEYER, A.: Ebenda **44**, 105 (1886). — LAURENT, E.: Bull. Soc. Roy. Bot. Belg. **26** (1888). — NADSON, G.: Ref. Bot. Zbl. **42**, 48 (1890). — RAVIN, P.: Ann. Sci. nat. (9) Bot. **18**, 289 (1913). — PRINGSHEIM, E. G.: Beitr. allg. Bot. **2**, 88 (1921). — C-Quellen für die Alge Mesotaenium: V. CZURDA: Planta (Berl.) **2**, 67 (1926).

wertbarkeit organischer Verbindungen die größte Mannigfaltigkeit¹. Der Beurteilung des Nährwertes organischer Verbindungen ist hier der „ökonomischer Koeffizient“ dienlich, d. i. das Verhältnis des erzielten Trockengewichtes zur Menge des verbrauchten Nährmaterials. Ein hoher Koeffizient oder Steigerung desselben deutet auf eine ökonomischere Verarbeitung der Nährstoffquelle hin, wie solches z. B. bei der Zuckerverarbeitung durch Schimmelpilze in Gegenwart eines Reizstoffes (Schwermetallsalz) beobachtet wurde².

Eine direkte Ausnützung des Luftstickstoffes als Stickstoffquelle seitens höherer Pflanzen ist unbewiesen³. Wenn auch eine teilweise Resorption durch die Wurzel oder von Blättern aufgenommener organischer Stickstoffverbindungen⁴ feststeht, so stellen doch die Nitrate und Ammoniumsalze die wichtigste Stickstoffquelle für die Eiweißbildung in der grünen Pflanze vor⁵. Verschiedentlich wurde in mit Ammoniumsalzen ernährten Pflanzen ein höherer prozentueller Stickstoffgehalt der produzierten Trockensubstanz festgestellt als bei der Ernährung mit Nitraten, so daß diese wirksamer erscheinen könnten⁶. MITSCHERLICH⁷ spricht sich auf Grund der Wirkungswerte der beiden Stickstoffformen für eine pflanzenphysiologische Gleichwertigkeit des Salpeter- und Ammoniakstickstoffes aus, was etwaige Unterschiede in ihrer Düngewirkung nicht ausschließt. PRIANISCHNIKOW⁸ hat mit seiner Schule die Frage, ob Nitrate oder Ammoniumsalze die geeignetere Stickstoffquelle für die höhere Pflanze sind, besonders gefördert. Nur wenn es gelingt, die durch die ungleiche Ionenaufnahme entstehende, die Pflanze schädigende physiologische Acidität eines Ammoniumsalzes auszuschalten, zeigt es sich, daß die Ammoniakernährung nicht schlechter ist als die Nitraternährung, ja das Ammoniak kann auch schneller aufgenommen und verarbeitet werden als das Nitrat, wie es eigentlich zu erwarten ist. Infolge der rascheren Aufnahme des Ammoniaks ist auch das Ammoniumnitrat ein physiologisch saures Salz. MEYER⁹ hingegen beobachtete in Maiskulturen mit steigendem pH -Wert der Nährlösung eine Zunahme der schädlichen Wirkung der Ammoniumsalze starker Säuren und schreibt die häufig beobachtete langsamere Wirkung der Ammoniumsalze der Giftigkeit des aus ihnen hydrolytisch abgespaltenen Ammoniaks zu.

¹ Lit. bei CZAPEK: *Biochemie* **1**, 376ff. — FLIEG, O.: *Jb. Bot.* **61**, 24 (1922). — COUPIN, H.: *C. r. Acad. Sci.* **184**, 1575; **185**, 145 (1927). — TAUSSON, W. O.: *Biochem. Z.* **193**, 85 (1928). — Organische Stickstoffverbindungen: CZAPEK: *Biochemie* **2**, 154.

² NATHANSON, A.: *Stoffwechsel der Pflanzen*, S. 357. Leipzig 1910. — CZAPEK: *Biochemie* **1**, 164, 380 (1913). PRINGSHEIM, E.: *Z. Bot.* **6**, 577 (1914). — BUTKEWITSCH u. ORLOW: *Biochem. Z.* **132**, 556 (1922). — BORTELS, H.: *Ebenda* **182**, 323 (1927). — Abhängigkeit der Energieausbeute (Quotient aus der gespeicherten und der gesamten umgesetzten Energiemenge) von der Ernährung: E. F. TERROINE u. Mitarbeiter: *Bull. Soc. de Chim. biol.* **8**, 584, 970, 976 (1926), ref. in *Ber. Biol.* **3**, 698 (1927).

³ CZAPEK: *Biochemie* **2**, 197. — Neuerlich sprechen sich dafür aus: C. B. LIPMAN u. J. K. TAYLOR: *J. Frankl. Inst.* **198**, 475 (1924). — Nach TRUFFAUT u. BEZSSONOFF [*La science du sol*, **4**, 1 (1925)] können N-bindende Bakterien Mais mit N beliefern.

⁴ HANSTEEN, B.: *Jb. Bot.* **33**, 417 (1899). — CZAPEK: *Biochemie* **2**, 305, 318. — Stickstoffresorption der carnivoren Pflanzen: *Ebenda* **2**, 321. — Harnstoffaufnahme: G. KLEIN u. K. TAUBÖCK: *Österr. bot. Z.* **76**, 195 (1927).

⁵ PETROW, G. G.: Die Stickstoffassimilation durch höhere Pflanzen. Moskau 1917; ref. in *Z. Pflanzenernähr.* **A 2**, 317 (1923). — PRIANISCHNIKOW, D. N.: *Exp. Biol.* **1**, 407 (1926). — Nitrite: FEHÉR, D. u. ST. VÁGY: *Biochem. Z.* **174**, 262 (1926). — SMIRNOW, A. J. u. P. S. ERYGEN: *J. Landw. Wiss.* **3**, 724 (1926).

⁶ MAZÉ, P.: *C. r. Acad. Sci.* **127**, 1031 (1898). — *Ann. Inst. Pasteur* **14**, 26 (1900). — KRUGER, W.: *Landw. Jb.* **34**, 761 (1905). — HUTCHINSON u. MILLER: *J. agricult. Sci.* **3**, 179 (1909).

⁷ MITSCHERLICH, E. A.: *Landw. Jb.* **58**, 125 (1923).

⁸ PRIANISCHNIKOW, D. N.: Zitiert in Fußnote 5. — *Biochem. Z.* **182**, 204 (1927). — Siehe auch T. L. LOO: *Jap. J. of Bot.* **3**, 163 (1927).

⁹ MEYER, W.: *Z. Pflanzenernähr.* **A 10**, 208 (1927). — *Planta (Berl.)* **6**, 379 (1928).

Schwefel und Phosphor können den höheren Pflanzen in Form der Sulfate¹ und Phosphate² mit günstigem Erfolg verabfolgt werden. Für die Ausnützung der Phosphate spielt der Grad ihrer Löslichkeit und dessen Beeinflussung eine große Rolle³. Auch das Silicium steht den Pflanzen nur in hochoxydierter Form als Kieselsäure zur Verfügung. Chlor tritt ausschließlich als Chloridion in die Pflanze, andere Chlorverbindungen sind giftig. Kalium, Natrium, Calcium, Magnesium, Eisen usw. werden gleichfalls im Ionenzustande von den Wurzeln aufgenommen⁴.

Schon aus den auf S. 346 mitgeteilten WOLFFSchen Zahlen für den Gehalt normal entwickelter Haferpflanzen an den einzelnen Nährstoffen bei sonst geeigneter Ernährung ergibt sich ein verschiedener Produktionswert der Nährstoffe. So gibt das Verhältnis, in welchem die in 100g Hafertrockensubstanz enthaltenen Nährstoffmengen zueinander stehen, zu erkennen, daß ihr Produktionswert etwa in folgender Reihenfolge zunimmt:



Am wirksamsten muß das Eisen sein, weil es schon in geringster Menge den Bedarf der Pflanze zu decken vermag⁵.

In der Gleichung von MITSCHERLICH-BAULE für die Abhängigkeit des Ertrages von der Mengenzunahme des dargebotenen Nährstoffes (S. 348) soll durch die Wirkungskonstante c oder die ihr reziproke „Nährstoffeinheit“ h^* die jedem Nährstoff eigentümliche Wirksamkeit auf die Ertragsbildung ihren zahlenmäßigen Ausdruck finden. Je größer c , desto wirksamer der betreffende Nährstoff, desto kleinere Mengen werden von ihm zur Erzielung gleicher prozentischer Erträge benötigt. So führt MITSCHERLICH⁶ folgende Relativwerte für die Wirkungsfaktoren der Nährstoffe an:

N	1,14	P ₂ O ₅ (im Thomasmehl)	2,00
K ₂ O	1,07	MgO	6,50
K ₂ O (+Na ₂ O)	3,00	SO ₃	etwa 50,00

Wenn auch heute nicht mehr an der von MITSCHERLICH immer noch behaupteten Konstanz des Wirkungsfaktors c eines Nährstoffes bei Verschiedenheit der sonstigen Wachstumsbedingungen festgehalten werden kann, so dürften seine aus zahlreichen Versuchen abgeleiteten Wirkungsfaktoren, besonders für Stickstoff, Kali und Phosphorsäure vielleicht doch eine angenähert richtige Vorstellung von der durchschnittlichen Wirksamkeit dieser Nährstoffe geben. Diese Zahlen, die den ersten Versuch einer allgemeineren Charakterisierung der quantitativen Wirksamkeit der Nährstoffe vorstellen, zeigen z. B., warum die Zufuhr von Magnesia oder Schwefelsäure zu einem Boden den Pflanzenertrag im allgemeinen nicht steigert⁷, während eine Düngung mit den Hauptnährstoffen (N. K. P.) die durchwegs niedrige Wirkungsfaktoren besitzen, in der Regel den Ertrag hebt.

¹ Verwertbarkeit organischer Schwefelverbindungen durch die Alge *Stichococcus bacillaris*: H. EILERS: *Rec. Trav. bot. néerl.* **23**, 362 (1926).

² Phytinverwertung: A. F. HECK u. A. L. WHITING: *Soil Sci.* **24**, 17 (1927).

³ Vgl. die große Literatur darüber in Z. Pflanzenernährg A und B.

⁴ Betr. Resorption der Bodennährstoffe siehe CZAPEK: *Biochemie* **2**, 484ff. — NIKLEWSKI, BR. und Mitarb.: *Jb. Bot.* **69**, 101 (1928).

⁵ LEMMERMANN, O. u. Mitarbeiter: *Landw. Versuchsstat.* **98**, 155 (1921). Z. Pflanzenernährg A **1**, 187 (1922); B **7**, 49 (1928).

⁶ Für $x = h, y = 1$ 2 folgt aus dem Wirkungsgesetz: $c = 1/h \cdot \ln 2$ [BAULE, B.: *Landw. Jb.* **51**, 363 (1918)].

⁷ MITSCHERLICH, E. A.: *Bodenkunde* (1923), 201.

⁸ POPP u. KONTZEN: *Landw. Jb.* **58**, 313 (1923). — MITSCHERLICH, E. A. u. WAGNER: *Ebenda* S. 645. Schwefeldüngung in Amerika: BACON u. LINT: *Ref. in Z. Pflanzenernährg A* **5**, 279 (1926). — POWERS: *Univ. California Publ. Agric. Sci.* **5**, 119 (1928).

Unter den Hauptnährstoffen besitzt hinwiederum der Stickstoff den niedrigsten Wirkungsfaktor, gerade also jener Nährstoff, dessen Zufuhr zum Boden meist die Erträge erhöht, und die Phosphorsäure den höchsten¹. BORESCH² fand in einem Wasserkulturversuch mit Hafer unter Zugrundelegung seiner Formel das Sulfat-Ion etwa 70mal so wirksam wie das Nitrat-Ion.

Wie für die niederen fehlt es auch für die höheren Pflanzen nicht an zahlreichen Angaben, daß sonst giftig wirkende Stoffe, in kleinen Dosen verabfolgt, den Ertrag zu steigern vermögen³. Sicherlich wurden dem Begriff solcher Stimulationswirkungen sehr verschiedenartige Wirkungen unterstellt, so daß dem sogenannten „ARNDT-SCHULZschen biologischen Grundgesetz“, demzufolge kleine Giftmengen die Stoffwechseltätigkeit anfangen, mittlere sie fördern und große sie hemmen, keine Allgemeingültigkeit zugesprochen werden kann⁴. Derartige Stimulationswirkungen könnten zum Teil als selbstregulatorisch gelenkte, den Gesamtstoffwechsel anregende Entgiftungsaktionen des Organismus gedeutet werden⁵; gleichzeitig erfolgt auch durch das gesteigerte Wachstum gewissermaßen eine Verdünnung des giftigen Stoffes. Einzelne Reizstoffe könnten auch nach Art von Katalysatoren die Wachstumsgeschwindigkeit erhöhen⁶. Für die ertragsteigernde Wirkung mancher Reizstoffe käme auch die raschere Überwindung von Hemmungen oder Störungen im Stoffwechsel in Frage. Endlich ist es auch nicht ausgeschlossen, daß in manchen Fällen Stoffe, die bisher als Reizstoffe galten, sich bei näherer Untersuchung als lebensnotwendig entpuppen könnten⁷.

Einfluß der Zusammensetzung und der Reaktion des Nährstoffgemisches auf den Gesamtumsatz der Pflanze.

Obwohl die Pflanzen ihren Nährstoffbedarf aus sehr verdünnten Lösungen zu decken pflegen, so ist doch für ihr Gedeihen die Zusammensetzung des Nährstoffgemisches sowohl in dem die Wurzel umgebenden Medium als auch in der Pflanze selbst nicht belanglos. Die Aufnahme und die Wirkung eines Salzes oder Ions kann durch ein gleichzeitig vorhandenes anderes gesteigert oder vermindert werden, der physiologische Effekt ist bedingt durch den Antagonismus der einzelnen Komponenten des Salzgemisches, das als „physiologisch ausbalancierte Nährlösung“ eine optimale Wirkung auf das Wachstum und den Ertrag der Pflanze entfalten kann⁸.

¹ Siehe auch Zitat der Anm. 5 auf S. 362.

² BORESCH, K.: Erg. Biol. **4**, 197 (1928).

³ *Zusammenfassungen*: CZAPK: Biochemie **1**, 163 ff.; **3**, 750 ff. — EHRENBURG: Naturwiss. **4**, 345 (1916). — GLEISBERG, W.: Ebenda **12**, 501 (1924). — GASSNER, G.: Bot. (dtsch.) bot. Ges. **44**, 341 (1926). — NIETHAMMER, A.: Z. Pflanzenernährg. **7**, 365 (1926). — Siehe auch die Literatur bei K. SCHARRER: Fortschr. Landw. **2**, 119 (1927). — *Radiolium*: J. ARNDT: Die Ernährung der Pflanze **18**, 177 (1922). — *Aluminium*: J. STOKLASA: Die Verbreitung des Aluminiums, Jena 1922. — Biochem. Z. **91**, 137 (1918). — MIRASOL: Soil Sci. **10**, 153 (1920). — *Selen*: J. STOKLASA: Biochem. Z. **130**, 604 (1922). — LEVINE, V. E.: Amer. J. Bot. **12**, 82 (1925). — *Uran*: J. STOKLASA u. Mitarbeiter: Biochem. Z. **194**, 15 (1928).

⁴ SCHULZ, H.: Naturwiss. **4**, 675 (1916). — SCHELE, K.: Zbl. Bakter. **189**, 112 (1922). — ZELLER, H.: Biochem. Z. **171**, 45 (1926). — MEIER, R.: Ebenda **174**, 384 (1926). — NIETHAMMER, A.: Ebenda **184**, 370 (1927). — WOLKENHAUER, W.: Bot. Archiv **6**, H. 4 (1924), fand für die Wachstumsbeschleunigungen von Wurzeln durch Reizstoffe das Reizmengen-gesetz gültig.

⁵ PFEIFFER, W.: Pflanzenphysiologie **2**, 76 (1904). — CZAPK: Biochemie **1**, 148.

⁶ RIPPKE, A.: J. Landw. **70**, 9 (1922). — Wachstums-gesetze bei Pflanzen **1935**, 50.

⁷ BOTTLES, H.: Biochem. Z. **182**, 301 (1927). — ROBERT, M.: Zbl. Bakter. **11**, 24 333 (1928).

⁸ WOLFE, W.: Landw. Versuchsst. **7**, 193 (1865). — KNOR, W.: Ebenda **8**, 106. — HANSLEIN, R.: Jb. Bot. **47**, 289 (1910). — STILES u. JORGENSEN: New Phytologist **13**, 253 (1914). — **22**, 128 (1923). — PASTARELLI, E.: Jb. Bot. **56**, 689 (1915). — MASCHBAUM, J. G.:

In mancher Beziehung zu diesen Problemen steht der komplizierte Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration der Nährlösung oder des Bodens auf Wachstum und Ertrag der Pflanzen, worüber heute bereits eine sehr umfangreiche Literatur¹ besteht. Alkalische Reaktion z. B. erschwert die Aufnahme des Eisens (Chlorose²), beeinträchtigt die Lösung schwer löslicher Phosphate³ u. a. m. Die

Landb. onderz. proefstat. **19**, 1 (1916). — TOTTINGHAM, W. E.: *Physiol. Res.* **1**, 133 (1914). — SHIVE, J. W.: *Physiol. Res.* **1**, 327 (1915) — *J. agricult. Res.* **18**, 357 (1919/20) — *New Jersey Agricult. Exp. Stat.* **40**, 358 (1920). — ALSTINE, E. VAN: *Ebenda* **S. 366**. — REDFERN, G. M.: *Ann. of Bot.* **36**, 511 (1922). — R. H. TRUE [*J. amer. soc. agron.* **13**, 91 (1921)] bezeichnet mit „Synergismus“ die Erscheinung, daß ein Ion ein anderes aufnehmbar macht. — NETTER, H.: *Pflügers Arch.* **168**, 225 (1923). — HOAGLAND, D. R.: *Soil Sci.* **16**, 225 (1923), ref. in *Z. Pflanzenernährg A* **4**, 370 (1925); **8**, 253 (1927). — LUNDEGÅRDH, H. u. VL. MORÁVEK: *Biochem. Z.* **151**, 296 (1924). — BREAZEAL, J. F.: *J. agricult. Res.* **26**, 303 (1924). — KAHHO, H.: Das Verhalten der Pflanzenzelle gegen Salze. *Erg. Biol.* **1**, 380 (1926). — NOLTE, O.: Die Bedeutung des Kalis. Berlin 1927. — NIKLEWSKI, BR. u. Mitarb.: *Jb. Bot.* **69**, 101 (1928). — *Stickstoff: Basen*: H. ZIEGENSPECK: *Ber. dtsh. bot. Ges.* **40**, 78 (1922). — RIPPEL, A. u. O. LUDWIG: *Ebenda* **43**, 537 (1925). *Kalium: Natrium*: Siehe die Lit. auf S. 343, Anm. 10. *Calcium: Kalium*: P. EHRENBURG: Das Kalk-Kali-Gesetz. *Landw. Jb.* **54**, 1 (1920). — *Fühl. landw. Ztg* **70**, 418 (1921). — FISCHER, W.: *Landw. Jb.* **58**, 1 (1923). — PFEIFFER, TH. u. A. RIPPEL: *J. Landw.* **68**, 5 (1920). — SCHLEUSENER, W.: *Z. Pflanzenernährg A* **7**, 143 (1926). — SMIRNOW, D. S.: *J. Landw. Wiss. Moskau* **3**, 208 (1926). — LIPMAN, J. G. u. Mitarb.: *Int. agr. wiss. Rundsch.* **2**, Nr 3 (1926). — *Calcium: Natrium*: J. F. BREAZEAL: *J. agricult. Res.* **7**, 407 (1916). — LE CLERC u. BREAZEAL: *Ebenda* **18**, 347 (1919/20). — REED, H. S.: *Bot. Gaz.* **66**, 374 (1918). — OSTERHOUT: *J. gen. Physiol.* **3**, 415 (1921). — REED, H. S. u. A. R. C. HAAS: *J. agricult. Res.* **24**, 753 (1923). — PHILIPSON, C.: *Sv. bot. Tidskr.* **18**, 343 (1924). — DUPONT, C.: *Ann. Sci. Agr.* **42**, Nr 6 (1924). — LIPMAN, C. B. u. Mitarb.: *Soil Sci.* **22**, 303 (1926). — *Calcium: Magnesium*: O. LOEW: Die Lehre vom Kalkfaktor. Berlin 1914. — WYATT: *J. agricult. Res.* **6**, 589 (1916). — LEMMERMAN, O. u. A. EINECKE: *Landw. Jb.* **40**, 173 (1911); **50**, 617 (1917). — NOLTE, O.: *J. Landw.* **65**, 59 (1917). — PFEIFFER, TH. u. A. RIPPEL: *J. Landw.* **68**, 5 (1920). — LOEW, O.: *Ebenda* **S. 225**. — PFEIFFER, TH.: *Ebenda* **69**, 1 (1921). — KEARNEY u. CAMERON: U. S. Dep. of agricult. Rpt. **1902**, 71 — *Bur. of Plant Ind. U. S. Dept. of agricult.* 1907. — KRÜGER, W., G. WIMMER u. H. ROEMER: *Z. Ver. dtsh. Zuckerind.* **1923**, 394. — BURK: *Z. Pflanzenernährg B* **5**, 1 (1926). — *Kalium: Phosphorsäure*: N. AYANGAR: *Diss. Göttingen* 1917, ref. in *Biederm. Zbl. Agrik.-Chem.* **49**, 84 (1920). — *Calcium: Phosphorsäure*: M. v. WRANGELL: *Gesetzmäß. b. d. Phosphorsäureernährung d. Pflanze*. Berlin 1922. — DICKSON, J. G.: *Amer. J. Bot.* **8**, 256 (1921), u. a. — *Mangan: Eisen*: TOTTINGHAM u. BECK: *Plant World* **19**, 359 (1916). — *Mangan, Eisen, Aluminium*: J. STOKLASA: *Biochem. Z.* **88**, 292; **91**, 137 (1918) — Über die Verbreitung des Aluminiums. Jena 1922. — *Physiologisch ausbalancierte Nährlösungen*: B. HANSTEEN: *Jb. Bot.* **47**, 289 (1910). — GERICKE, W. F.: *Amer. J. Bot.* **9**, 108 (1922). — BENECKE, W.: *Z. Bot.* **1**, 46 (1909). — LIVINGSTON, B. E. u. W. E. TOTTINGHAM: *Amer. J. Bot.* **5**, 337 (1918). — HOAGLAND, D. R.: *Science* **52**, 562 (1920). — SEWELL, M. C.: *J. agricult. Res.* **28**, 387 (1924). — LOMANTZ, S.: *Soil Sci.* **22**, 97 (1926). — Ionengleichgewicht und -austausch in der Pflanze: K. MATWALD: *Z. Pflanzenernährg A* **9**, 57 (1927). — RIPPEL, A.: *Jb. Bot.* **65**, 819 (1926).

¹ MEVIUS, W.: Reaktion des Bodens und Pflanzenwachstum. Freising-München 1927. — *Jb. Bot.* **66**, 183 (1927). — ARRHENIUS, O.: *Bodenreaktion und Pflanzenleben*. Leipzig 1922 — Kalkfrage. Bodenreaktion und Pflanzenwachstum. Leipzig 1926 — *Z. Pflanzenernährg A* **3**, 129; **4**, 30, 348 (1924). — Verhandlungen des Ausschusses für Boden und Düngung 1924. *Ebenda A* **3**, 209 -256; **4**, 201 -241 (1924). — WIEGNER, G. u. H. GESSNER *Kolloid-Z.* **40**, 209 (1926).

² BENECKE, W.: *Bot. Ztg.* **62**, 123 (1904). — MAZÉ, P.: *C. r. Acad. Sci.* **155**, 435 (1912). — SIDORINE, M. J.: *Ref. Bot. Zbl.* **137**, 264. — GILE, P. L. u. J. O. CARRERO: *J. agricult. Res.* **7**, 83, 503 (1916). — JONES, L. H. u. J. W. SHIVE: *Ebenda* **21**, 701 (1921) — *Ann. of Bot.* **37**, 355 (1923). — PFEIFFER, TH. u. W. SIMMERMACHER: *Fühl. landw. Ztg* **70**, 19, 232 (1921). — HOPKINS, E. F. u. F. B. WANN: *J. gen. Physiol.* **9**, 205 (1925) — *Bot. Gaz.* **83**, 194 (1927).

³ PRIANISCHNIKOW, D.: *Landw. Versuchsstat.* **56**, 107 (1902); **65**, 123 (1907) — Die Düngerlehre, S. 280. Berlin 1923. — SEELHORST, C. v.: *J. Landw.* **51**, 212 (1903). — PFEIFFER, TH. u. Mitarb.: *Landw. Versuchsstat.* **89**, 203 (1917). — MITSCHERLICH, E. A. u. W. SIMMERMACHER: *Ebenda* **79**, 71 (1913). — WRANGELL, M. v.: *Gesetzmäß. bei der Phosphorsäureernährung der Pflanze*. Berlin 1922. — HOAGLAND, D. R.: *J. agricult. Res.* **18**, 73 (1919/20).

Pflanze selbst kann durch stärkere Aufnahme des Kations oder des Anions eines Salzes „physiologisch“ saure oder alkalische Reaktionen¹ herbeiführen, auch im Verein mit der Ausscheidung von Stoffen (s. S. 374) Reaktionsänderungen des Milieus hervorrufen.

Der pflanzliche Stoffwechsel bei verschiedener Temperatur.

Daß die Pflanze die ihrem Körper von außen zugeführte Wärme ähnlich wie sie von ihr absorbierte Lichtstrahlung als Energiequelle verwerten kann, ist theoretisch zwar vorstellbar, jedoch unwahrscheinlich². Zugunsten einer Gleichstellung von Strahlungsenergie und Wärme sprechen auch nicht die Versuche MITSCHERLICH³ mit Senf und Timothee, denen zufolge sich die mit steigenden Bodentemperaturen erzielten Erträge seinem Wirkungsgesetz der Wachstumsfaktoren in ähnlicher Weise unterordnen sollen wie etwa durch vermehrten Lichtgenuß erhaltene Ertragszunahmen. Allein schon die mit zunehmender Bodentemperatur beschleunigte⁴ Stoffaufnahme könnte in diesem Falle die Steigerung der Erträge erklären⁵, und sofern ausreichende Nährstoffmengen zur Verfügung stehen und solange nicht Teilprozesse des pflanzlichen Stoffwechsels an sich oder in ihrer Koordination eine Störung erfahren, wird eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit mit der Temperatur der Bildung von Pflanzensubstanz förderlich sein. Im Temperaturgebiet oberhalb des Optimums erfolgt ein Abfall der Erträge⁶. Nach RIPPEL nimmt die Wärme innerhalb der Temperaturgrenzen pflanzlichen Lebens eine besondere Stellung unter den Wachstumsfaktoren ein, indem sie in erster Linie die Geschwindigkeit pflanzlicher Stoffwechselreaktionen und weniger das Gleichgewicht beeinflußt.

Eine exponentielle Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit pflanzlicher Stoffwechselprozesse mit der Temperatur im Sinne der RGT-Regel VAN'T HOFF⁷ wurde vielfach beobachtet, z. B. bei der Atmung⁸. Dort, wo es sich nicht um rein chemische Vorgänge handelt, kann der Temperaturkoeffizient auch kleiner als 2 sein, so bei der Kohlensäureassimilation⁹. Nach WARBURGS Versuchen an *Chlorella* ist die Geschwindigkeit der Kohlensäureassimilation bei niedrigen Bestrahlungsintensitäten unabhängig von der Temperatur (photochemische

EHRENBERG, P.: Z. Pflanzenernähr. B **2**, 129 (1923). BUTKEWITSCH, W. W.: Landw. Jb. **66**, 947 (1927). — UNGERER, E.: Z. Pflanzenernähr. A **9**, 321 (1927).

¹ MAYER, AD.: Landw. Versuchsstat. **26**, 94 (1881). — BREAZEALE u. LE CLERC: Ref. Bot. Zbl. **129**, 404 (1915). — MITSCHERLICH, E. A.: Landw. Jb. **54**, 477 (1919). — MÜNTER, F.: Z. Pflanzenernähr. B **2**, 497 (1923). — PRINCE, A. L. u. Mitarbeiter: Ref. Exp. Stat. Rec. **51**, 629 (1924). — PANTANELLE: Rev. gén. Bot. **1924**, 5. — PRIANISCHNIKOW, D. N. u. M. K. DOMONTOWITSCH: Soil Sci. **21**, 327 (1926). — ZINZADZE, SCH. R.: Ber. dtsch. bot. Ges. **44**, 461 (1926). — KAPPEN, H. u. Mitarbeiter: Z. Pflanzenernähr. A **5**, 249 (1925); **7**, 291 (1926).

² NATHANSOHN, A.: Der Stoffwechsel der Pflanzen **1910**, 397.

³ MITSCHERLICH, E. A.: Landw. Jb. **43**, 649 (1912).

⁴ Auch die Ansprüche der Pflanze an die Zusammensetzung der Nahrung scheinen sich mit der Temperatur zu ändern: W. F. GERICKE: Amer. J. Bot. **8**, 59 (1921). — PETRIE, A. K. H.: Ref. Ber. Biol. **6**, 631 (1928).

⁵ RIPPEL, A.: J. Landw. **70**, 9 (1922) — Wachstumsgesetze **1925**, 47.

⁶ Betreffs Deutung des Temperaturoptimums durch BLACKMAN siehe CZAPEK: Biochemie **1**, 82.

⁷ KANTZ, A.: Temperatur und Lebensvorgänge (die Biochemie in Einzeldarstellungen). Berlin 1915. — Temperaturabhängigkeit der Lebensvorgänge, RGT-Regel in C. OPPENHEIMER: Handb. d. Biochemie **2**, 200. Jena 1925.

⁸ CZAPEK: Biochemie **3**, 38.

⁹ WILLSTATTER, R. u. A. STOLL: Unters. Assimil. d. Kohleins. S. 44. Berlin 1918.

BROWN, W. H. u. G. W. WEISE: Philippine J. Sci. **12**, 1 (1917). — OSTERHOUT u. HAAS: J. gen. Physiol. **1**, 295 (1918). — WARBURG, O.: Biochem. Z. **100**, 230 (1919); **103**, 188 (1920). — Desgleichen bei der Stoffaufnahme: OSTERHOUT: Bot. Gaz. **63**, 317 (1917).

Reaktion), bei höheren Lichtintensitäten aber nimmt sie mit der Temperatur stark zu („BLACKMANsche Reaktion“)¹. Für die BLACKMANsche Reaktion und die Peroxydspaltung durch Chlorella wurde eine lineare Temperaturabhängigkeit festgestellt². Doch können Temperaturkurven auch einen komplizierten Verlauf aufweisen³. Bei Atmung und Assimilation ist die Lage des Temperaturoptimums von der Dauer der Temperatureinwirkung abhängig⁴.

Die Teilprozesse des pflanzlichen Stoffwechsels weisen Unterschiede in ihrer Temperaturabhängigkeit auf. Darauf deutet schon die mehrfach festgestellte Veränderlichkeit des Respirationsquotienten mit der Temperatur⁵. Assimilation und Atmung verhalten sich gegenüber der Temperatur verschieden. So fand KNIEP⁶, daß mit abnehmender Temperatur die Assimilation von Meeresalgen langsamer absinkt als die Atmung, worin sich die Eignung dieser Algen zum Wachstum in kalten Meeren ausspricht. Die Anpassung von Pflanzen an verschiedene Temperaturbereiche studierte HARDER⁷ an dem assimilatorischen Verhalten von submersen Wasserpflanzen, die kalt (bei 4–8° C) und warm (bei 20° C) durch drei Monate vorkultiviert worden waren. Bei geringen Lichtintensitäten wird durch höhere Temperatur (18° C) die Assimilation der Kältepflanzen gehemmt, jene der Wärmepflanzen gefördert, auch atmeten die Kälteindividuen stärker als die Wärmeindividuen. Deshalb liegt der Kompensationspunkt zwischen Assimilation und Atmung in den Kältepflanzen bei höheren Lichtwerten und ist das Verhältnis von Assimilation zu Atmung hier kleiner als bei den Wärmepflanzen. HENRICI⁸ konnte an alpinen Schattenpflanzen und Flechten zeigen, daß das Temperaturminimum für die Kohlensäureassimilation bedeutend tiefer liegt als für die Stärkebildung, die in einem gewissen niedrigen Temperaturbereich die Chloroplasten inaktiviert; die Folge davon sind zweigipflige Temperaturkurven der Assimilation. Nach WASNIEWSKI⁹ veratmen Triticum-Keimlinge oberhalb des Optimums (34°) 82% der abgebauten Stärke, unterhalb aber nur 72% derselben.

Ein schönes Beispiel dafür, wie durch Temperaturänderungen die Zusammensetzung des Pflanzenkörpers beeinflußt werden kann, ist die Abhängigkeit des Stärkezuckergleichgewichtes in der Pflanze von der Temperatur. Niedrige Temperaturen begünstigen im allgemeinen die Zuckerbildung aus Stärke, höhere wirken umgekehrt. So werden Kartoffelknollen bei Temperaturen nahe an 0° C infolge der Zuckerbildung aus Stärke „süß“, und läßt man wieder höhere Temperaturen einwirken, wird der Zucker zum größten Teil wieder in Stärke rückverwandelt¹⁰. Ähnliches gilt auch für Winterknospen, immergrüne Blätter¹¹, und auch in jungen Weizenpflanzen erhöhte niedrige Temperatur den Zucker-

¹ Siehe auch O. WARBURG: Naturwiss. **13**, 985 (1925).

² YABUSOE, M.: Biochem. Z. **152**, 498 (1924).

³ LUNDEGÄRDH, H.: Biochem. Z. **154**, 195 (1924) — Flora (Jena) **21**, 273 (1927). — WALTHER, O. A.: Flora (Jena) **21**, 301 (1927). — YOSHII, Y.: Planta (Berl.) **5**, 681 (1928). — HINGEGEN D. MÜLLER: Planta (Berl.) **6**, 22 (1928). — FERNER A. HÉE: C. r. Acad. Sci. **182**, 152 (1926). — JANISCH, H.: Das Exponentialgesetz. Berlin 1927.

⁴ BENECKE u. JOST: Pflanzenphysiologie **1**, 211, 340 (1924).

⁵ JANISCH, H.: Das Exponentialgesetz S. 51. — BOER, S. R. DE: Rec. Trav. bot. néerl. **25** (1928). — PURIEWITSCH: Ann. Sci. Nat. (8) **1**, 1 (1905).

⁶ KNIEP, H.: Internat. Arch. Hydrobiol. **7**, 1 (1914). — HARDER, R.: Jb. Bot. **56**, 254 (1915).

⁷ HARDER, R.: Jb. Bot. **64**, 169 (1924).

⁸ HENRICI, M.: Verh. naturf. Ges. Basel **32**, 107 (1921).

⁹ WASNIEWSKI, S.: Bull. intern. Acad. Sci. Cracovie, Cl. math.-nat. Sér. B **1914**, 615.

Siehe auch J. BUSHNELL: Univ. Minnesota Agric. Exp. Stat. Techn. Bull. **34** (1925).

¹⁰ MÜLLER-THURGAU: Flora (Jena) **101**, 309 (1910); **104**, 387 (1912). — Weitere Lit. bei CZAPEK: Biochemie **3**, 778.

¹¹ CZAPEK: Biochemie **1**, 483. — GUTTENBERG, H. v.: Planta (Berl.) **4**, 726 (1927).

ehalt¹. Diese Verhältnisse erinnern sehr an die Temperaturabhängigkeit eines chemischen Gleichgewichtes, wo durch Temperaturerniedrigung der exotherme Vorgang (hier die Zuckerbildung) gefördert wird². Noch wenig durchsichtig ist das Auftreten von Fett in manchen Bäumen (auch Laubknospen) unserer Breiten während des Winters³, ungeklärt sind auch die Beziehungen der periodischen Schwankungen im Chlorophyllgehalt wintergrüner Pflanzen zur Temperatur⁴.

Das Wachstum der Pflanze. Entwicklungsstoffwechsel.

Die Entwicklung der Pflanze weist ganz allgemein einen rhythmischen Wechsel von Perioden tätigen Wachstums und von Ruhe auf⁵. Während der Wachstumstätigkeit ergibt sich ein charakteristischer Verlauf der Wachstumsgeschwindigkeit, von SACHS⁶ als „große Periode“ bezeichnet. Trägt man auf der Ordinate die nach den Zeiten x (Abszisse) erreichten Wachstumsgrößen auf, so ergibt sich eine S-förmige Kurve nach Art einer Autokatalyse. Der zeitliche Verlauf des Wachstums wurde von verschiedenen Autoren mathematisch zu formulieren gesucht⁷. In vielen Fällen ergab sich eine befriedigende Anpassung pflanzlicher Wachstumsvorgänge an die von ROBERTSON aufgestellte Formel:

$$\log \frac{y}{A-y} = K(x-x_1) \quad \text{oder} \quad K = \frac{1}{x-x_1} \log \frac{y}{A-y},$$

worin y den zur Zeit x erreichten Ertrag, A den Endertrag und x_1 die Zeit bedeutet, zu der $y = A/2$ ist. K ist die Wachstumskonstante, die die absolute Wachstumsgeschwindigkeit angibt. Drückt man nicht nur die Erträge y in Prozenten von A , sondern auch die Zeiten x in Prozenten der Zeit, in der A erreicht wird, aus, so ist die Wachstumskonstante K ein Ausdruck für die relative Wachstumsgeschwindigkeit und gestattet den Vergleich verschiedener Wachstumsvorgänge; sie ist dann um so größer, je stärker die S-förmige Wachstumskurve durchgebogen ist. Doch kann sie nicht als eine für die betreffende Pflanzenart charakteristische Konstante angesehen werden; selbst ein und derselbe Wachstumsvorgang läßt je nach den Wachstumsbedingungen eine gewisse Variationsbreite dieser Konstante erkennen⁸. So steigt z. B. die Wachstumskonstante nach den Untersuchungen RIPPPELS und LUDWIGS⁹ mit zunehmender Stickstoffversorgung bei Mais und Sonnenblume, und sie muß auch für die verschiedenen Organe einer Pflanze verschieden sein, denn mit fortschreitendem Alter sinkt z. B. der relative Wurzelanteil am Gesamtertrag¹⁰.

Das Wachstum und die mit der Zeit fortschreitende Zunahme der Trockensubstanz eines Pflanzenindividuums hängt naturgemäß auf das innigste mit der

¹ TOTTINGHAM, W. E.: *Plant. physiol.* **1**, 307 (1926) — *J. agricult. Res.* **25**, 13 (1923).

² NATHANSON, A.: *Stoffwechsel der Pflanzen* **1910**, 201.

³ BÜSGEN, M. u. E. MÜNCH: *Waldbäume*, S. 346. Jena 1927.

⁴ STALFELT, M. G.: *Planta* (Berl.) **4**, 201 (1927).

⁵ BENECKE u. JOST: *Pflanzenphysiologie* **2**, 193 (1923).

⁶ SACHS, J.: *Lehrb. d. Bot.*, 3. Aufl. Leipzig 1873.

⁷ Überblick bei A. RIPPPEL: *Wachstumsgesetze bei höheren und niederen Pflanzen*. Freising-München 1925. — Wachstumsvorlauf von Hefe: LUDWIG, O.: *Biochem. Z.* **167**, 384 (1926). — RICHARDS, O. W.: *Ann. of Bot.* **42**, 271 (1928).

⁸ Vgl. auch H. REED (*Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A.* **14**, 221 (1928)], der bei Zitronen- und Aprikosenschößlingen für die drei innerhalb der Vegetationszeit auftretenden Wachstumsperioden abnehmende K -Werte fand.

⁹ RIPPPEL, A. u. O. LUDWIG: *Biochem. Z.* **155**, 133 (1925); **177**, 318 (1926).

¹⁰ Die Beziehung zwischen Sproßgewicht S und Wurzelgewicht R wachsender Pflanzen drückt W. H. PEARSON (*Ann. of Bot.* **41**, 549 (1927)) durch die Gleichung $S = e \cdot R^n$ aus, worin e das anfängliche Verhältnis des Sproß zum Wurzelgewicht und n das Verhältnis der logarithmischen Wachstumsrate des Sprosses zu der der Wurzel bedeutet.

allmählichen Vergrößerung der absorbierenden und assimilierenden Oberfläche zusammen. Die Nährstoffaufnahme im Gange des Wachstums läuft der Trockensubstanzproduktion voraus, und jeder Nährstoff erreicht schließlich eine Maximalaufnahme¹. Nach den Feststellungen RIPPPELS² an der wachsenden Sonnenrose trifft dieses Voraneilen der Nährstoffaufnahme besonders für Stickstoff, Kalium und Phosphorsäure zu, weit weniger für die Aufnahme des Calciums, Magnesiums und Schwefels, und es besteht die Möglichkeit, daß sich der Aufnahmemechanismus mit dem Alter ändert. Nach R. MEYER³ verschiebt sich mit fortschreitender Wachstumszeit der Höchstertrag der Stickstoff-Ertragskurve von niederen zu höheren Stickstoffgaben. Untersuchungen, wie sich die Erträge ändern, wenn den Pflanzen in verschiedenen Phasen ihrer Entwicklung ein lebenswichtiges Element entzogen wird, stecken noch in den Anfängen, versprechen aber auch eine Bereicherung unserer Kenntnis von dem mit der Entwicklung sich ändernden Nährstoffbedürfnis⁴. In Versuchen GERICKES⁵ lieferten Weizenpflanzen, die nach 4wöchigem Wachstum in einer kompletten Nährlösung in unvollständige Nährlösungen ohne Phosphor, ohne Magnesium oder ohne Schwefel übertragen wurden, sogar höhere Erträge als die während der ganzen Zeit in der kompletten Nährlösung verbliebenen Kontrollpflanzen, ebenso verhielten sich Pflanzen, die nach 6 Wochen in kalifreie Nährlösungen übertragen wurden, hingegen zeigten Pflanzen, die nach 4 oder 6 Wochen aus der vollständigen Nährlösung in eine calcium- oder stickstofffreie versetzt wurden, schwere Entwicklungshemmungen gegenüber den Kontrollpflanzen. Besser untersucht, wenn auch ergänzungsbedürftig, ist der landwirtschaftlich wichtige Einfluß des zu verschiedenen Zeiten der Wachstumsperiode geänderten Wassergehaltes des Bodens auf den Endertrag⁶, und eine große Literatur behandelt den Einfluß des Düngungszeitpunktes auf die Pflanzenentwicklung⁷. Ebenso ist die während der Jugendentwicklung der Pflanze herrschende Temperatur von Bedeutung für die spätere Gestaltung des Wachstums⁸. Ist auch die keimende Pflanze zunächst auf die im Samen enthaltenen Nährstoffe angewiesen, so macht sich doch schon sehr frühzeitig die Aufnahme der Mineralsubstanzen aus dem Boden geltend⁹. Daß schwerere Samen meist höhere Ernten liefern, dürfte nur zum Teil mit der rascheren Jugendentwicklung solcher Samen zusammenhängen¹⁰.

¹ LIEBSCHER, G.: J. Landw. **35**, 335 (1887). — PEEIFFER, TH. u. A. RIPPPEL: Fühl. landw. Ztg **68**, 81 (1919); **69**, 137 (1921). — RIPPPEL, A. u. O. LUDWIG: 1926. Zitiert auf S. 367 in Anm. 9. — SCHLEUSENER, W.: Z. Pflanzenernährg A **7**, 137 (1926). — Zitate auch in „Die Ernährung der Pflanze“ **22**, 58 (1926).

² RIPPPEL, A.: Biochem. Z. **187**, 272 (1927).

³ MEYER, R. u. A. STORCK: Z. Pflanzenernährg A **10**, 329 (1928) — Biochem. Z. **198**, 463 (1928).

⁴ LIESEGANG, H.: Die Ernährung der Pflanze **23**, 113 (1927). — DULEY, F. L. u. M. F. MILLER: Missouri Sta. Res. Bul. **42**, 3 (1921).

⁵ GERICKE, W. F.: Bot. Gaz. **80**, 410 (1925).

⁶ SEELHORST, C. v.: J. Landw. **59**, 68 (1911). — MITSCHERLICH, E. A.: Landw. Jb. **53**, 167 (1919) — Fühl. landw. Ztg **68**, 130, 419 (1919). — RIPPPEL, A.: Ebenda S. 201. — WUNDERLICH, W.: Bot. Archiv **15**, 262 (1926). — LESS, E.: Landw. Jb. **64**, 241 (1926). — CHIRATESCU, M.: Fortschr. Landw. **2**, 489 (1927). — MOLIBOG, A. J.: Ref. Fortschr. Landw. **3**, 86 (1928).

⁷ Zum Beispiel: K. FRANKEN: Diss. Bonn-Poppelsdorf 1921. — KÜPPER, FR.: Diss. Bonn-Poppelsdorf 1926. — SIMON, E.: Z. Pflanzenernährg B **6**, 433 (1927).

⁸ BROUWER: Landw. Jb. **62**, 1 (1926). — GASSNER, G.: Z. Bot. **10**, 417 (1918). — MAXIMOW, N. A. u. A. J. POJARKOWA: Jb. Bot. **64**, 702 (1925) — Ber. dtsh. bot. Ges. **45**, 627 (1927).

⁹ GREISENEGGER, J. K. u. K. VORBUCHNER: Österr.-ung. Z. f. Zuckerind. u. Landw. **47**, 281 (1918). — NEUBAUER, H. u. W. SCHNEIDER: Z. Pflanzenernährg A **2**, 329 (1923). — Austreibende Kartoffelknollen: O. LUDWIG: Beitr. Biol. Pflanz. **15**, 263 (1927).

¹⁰ Zum Beispiel: F. KOTOWSKY: Acta Soc. bot. Polon. **3**, 253 (1926). — SIRKS, M. J.: Med. Landb. hoogesch. Wageningen **1926**, 30. — STAFFELD, U.: Z. Pflanzenzüchtg **12**, 327

Wenn man mit WILLSTÄTTER und STOLL¹ unter der Assimilationszahl die unter bestimmten günstigen Bedingungen von der 1g Chlorophyll enthaltenden Blattmenge stündlich assimilierte Gewichtsmenge Kohlendioxyd versteht, so ergibt sich ein Sinken der Assimilationszahl wachsender Blätter mit dem Alter, weil ihre assimilatorische Leistung bei weitem nicht in dem Maße zunimmt als die Chlorophyllvermehrung. 1 Molekül Chlorophyll verarbeitet unter den gleichen günstigen Bedingungen in jungen Blättern von *Ampelopsis quinquefolia* 164 Mol. in älteren Blättern nur 18 Mol. Kohlendioxyd. Die Assimilationszahlen von Blättern in der Frühjahrsentwicklung und besonders von im Licht ergrünenden, foliolierten Blättern sind erhöht.

Rasch wachsende Organe, wie Keimlinge oder im Frühjahr sich entfaltende Blattknospen, zeigen eine sehr lebhaft Atmung, deren Gaswechsel den assimilatorischen Gasaustausch sogar übertreffen kann und sodann absinkt². Die auf die Einheit des Trockengewichtes und der Zeit bezogene Atmung und noch mehr die Gärung fallen in Keimlingen mit zunehmendem Alter ab. Ähnlich wie bei Tieren scheint eine relativ starke Gärung für embryonale Gewebe der Pflanzen (Samenanlagen, ganz junge Keimlinge) charakteristisch zu sein³. Auch der respiratorische Koeffizient ändert sich im Laufe der Entwicklung⁴. Hinsichtlich der Atmungsbilanzen von Keimlingen auf Grund von Gas- und Elementaranalysen sei auf die Zusammenstellung bei CZAPEK⁵ verwiesen (Große Periode der Atmung, größere Sauerstoffaufnahme bei der Keimung von Fettsamen gegenüber Stärkesamen usw.). Verschiedentlich ausgeführte Organanalysen⁶ berichten über die während der Keimung von Pflanzensamen sich abspielenden Gesamtumsätze, die durch den Abbau der Reservestoffe des Samennährgewebes und die Neubildung von Baustoffen in der wachsenden Pflanze sich ergeben. Ähnliche Stoffumwandlungen und -wanderungen vollziehen sich beim Austreiben von Zwiebeln, Knollen, Rhizomen und Blattknospen⁷. Durch die andauernde Produktion organischer Substanz, ihre teilweise Abwanderung in Reservestoffbehälter und die Fortdauer des Zustromes von Mineralstoffen kommt es während des weiteren Wachstums zu quantitativen Veränderungen in der Zusammensetzung älterer Organe gegenüber den jugendlichen⁸. Hingewiesen sei beispielsweise an die oft zu beobachtende Abnahme der Gesamtasche in Prozenten der Trockensubstanz

(1927). — KORSMO, E.: Meld. fra Norges Landbr. hoisk. Oslo **7**, 299 (1927). — ZANDER, H.: Bot. Archiv **20**, 243 (1927). — Kartoffelknollen z. B.: K. KOČNAR: Ann. Acad. tchecoslov. d'agric. **50**, 533 (1926), ref. in Internat. landw. Rdsch. **18**, 967. — LUDWIG, O.: Beitr. Biol. Pflanz. **15**, 263 (1927).

¹ WILLSTÄTTER, R. u. A. STOLL: Unters. über Assimil. d. Kohlens., S. 43, 87, 91, 94, 127. Berlin 1918. — Vgl. auch R. H. DASTUR: Ann. Bot. **38**, 779 (1924).

² IRVING: Ann. Bot. **24**, 805 (1910). — KLEBS, G.: Sitzgsber. Heidelberg. Akad. Wiss., Math.-naturwiss. Kl. III **1914**, 66. — WILLSTÄTTER u. Stoll: Assim. d. Kohlens., S. 87. — NICOLA, G.: Rev. gén. Bot. **30**, 209 (1918). — JOHANSSON, N.: Sv. bot. Tidskr. **20**, 107 (1926).

³ GENEVOIS, L.: Biochem. Z. **191**, 147 (1927). — Siehe auch G. FRIETINGER: Flora (Jena) **22**, 167 (1927).

⁴ BONNIER u. MANGIN: C. r. Acad. Sci. **100**, 1092 (1885). — CERIGHELLI, R.: Ebenda **178**, 645 (1924).

⁵ CZAPEK: Biochemie **3**, 27 (1921). — Große Periode der Atmung bei wachsenden Blättern: JOHANSSON, N.: Zitiert in Ann. 2. — Große Periode der Atmung bei Pilzen: BOER, S. R. DE: Rec. Trav. bot. néerl. **25** (1928). — HÉE, A.: Bull. Soc. de Chim. biol. **9**, 802 (1927).

⁶ CZAPEK: Biochemie **1**, 426, 733 (1915); **2**, 242, 386. — CHOAT, H. A.: Bot. Gaz. **71**, 409 (1921).

⁷ CZAPEK: Biochemie **1**, 466, 477; **2**, 279, 286, 397. — RIPPEL, A.: Biochem. Z. **113**, 125 (1921). — Kartoffelknollen: LUDWIG, O.: Beitr. Biol. Pflanz. **15**, 263 (1927).

⁸ CZAPEK: Biochemie **2**, 402, 423. — SCHULZE, B.: Landw. Jb. **33**, 405 (1904). — WEISER, St. u. A. ZAITSCHEK: Landw. Versuchsstat. **97**, 111 (1920) (Mais). — PANNAIS, E.: Staz. sper. agrar. ital. **48**, 18 (1915). — SMIRNOW, A.: Ref. Zbl. f. Agrik.-chem. **57**, 264 (1928) (Tabak).

heranwachsender Blätter, bedingt durch die relativ raschere Zunahme dieser, an die Anreicherung der Blattsche an Kalk und Kieselsäure mit der fortschreitenden Entwicklung der Blätter, so daß der prozentische Kali- und Phosphorsäuregehalt der Asche abnehmen kann, an den hohen Stickstoffgehalt jugendlicher Organe, an die Zunahme der „Rohfaser“¹, das Anwachsen des Kohlenstoff-Stickstoff-Verhältnisses² mit dem Alter u. a. m.

Gesamtumsätze bei der Bildung von Reservestoffen (Reifung der Samen) und während der Ruheperiode.

Stärkesamen zeigen während der Reife eine Zunahme der Stärkeprocente bei gleichzeitiger Abnahme des Zuckers bis zur Vollreife, während der Eiweißgehalt schon früher sein Maximum erreicht. Im letzten Reifestadium schwindet lediglich das Wasser. In reifenden Fettsamen (Früchten) vollzieht sich die Bildung der Fette auf Kosten der Kohlehydrate und Zucker, was auch in Änderungen des respiratorischen Quotienten zum Ausdruck kommt³. Auch das Reifen von verschiedenen Früchten, das mit einer beträchtlichen Zuckervermehrung, oft auch mit einer Abnahme des Säuregehaltes, der Aschenstoffe und des Stickstoffgehaltes einhergeht, ist analytisch verfolgt worden⁴.

Ähnliche Verhältnisse gelten für die Füllung und Ausreifung unterirdischer Reservestoffbehälter (Kartoffel, Zuckerrübe u. a.)⁵ und von Sproßorganen (Baumstämme, Knospen)⁶.

Während die Bereitstellung von organischen Reservestoffen für die heterotrophe Phase der Pflanzenentwicklung ein sehr gewöhnlicher Vorgang ist, wird nur in gewissen Pflanzen Kohlenstoff für photosynthetische Zwecke eingespart, wenn man von der Absorption der Kohlensäure durch die Blattsubstanz absieht⁷. So gibt es bei Succulenten mit ihrem auf größte Ökonomie eingestellten Gasaustausch eine auf der vollständigen Verbrennung der Äpfelsäure beruhende „innere Kohlensäureversorgung“⁸. Auch die in gewissen Wasserpflanzen vorkommenden Carbonate könnten als Kohlensäurereserve aufgefaßt werden⁹. Von allgemeiner Bedeutung ist die Anlage von Wasser- und Luftdepots im Pflanzenkörper¹⁰.

¹ FRICKE, K.: Hoppe-Seylers Z. **143**, 272 (1924).

² ZBOROVSKY, A.: Biochem. Z. **193**, 122 (1928). — HICKS, PH. A.: New. Phytologist **27**, 108 (1928).

³ Lit. bei CZAPEK: Biochemie **1**, 449, 742; **2**, 274; **3**, 777, 794. — APPLEMAN, CH. O.: J. agricult. Res. **21**, 817 (1921). — ROSE, R. C.: Bot. Gaz. **67**, 281 (1919). — PACK, D. A.: Ebenda **71**, 32 (1921) und die sonstigen Arbeiten über Nachreife aus der Schule CROCKERS. — BLAGOWESCHTSCHENSKI, A.: Biochem. Z. **157**, 201 (1925). — MUTTELET, C. F.: Ref. Z. Pflanzenernährg A **6**, 312 (1926).

⁴ CZAPEK: Biochemie **1**, 493; **2**, 290, 466; **3**, 103. — P. R. COPEMAN, [Trans. roy. Soc. S. Africa **14**, 389, 395 (1927)] stellt die Zuckerzunahme und Säureabnahme in reifenden Weinbeeren mit Hilfe der Wachstumsformel von ROBERTSON dar.

⁵ Lit. bei CZAPEK: Biochemie **1**, 468; **2**, 283, 395. — COLIN, H.: Rev. gén. Bot. **28**, 289 (1916); **29**, 21 (1917). — Inulin: V. GRAFE: Biochem. Z. **56**, 249 (1913); **68**, 1 (1915). — COLIN, M. H.: Ref. in Z. Ver. dtsh. Zuckerind. **1921**, 150.

⁶ CZAPEK: Biochemie **1**, 475, 749; **2**, 285, 400. — Stoffwanderungen und -wandlungen in Baumstämmen: BÜSGEN-MÜNCH: Waldbäume, Kap. 12. Jena 1923. — COMBES, R.: [C. r. Acad. Sci. **184**, 533 (1927)] behandelt die Stickstoffwanderungen im Eichenbaum, E. GAUMANN [Ber. dtsh. bot. Ges. **45**, 591 (1927)] den jahreszeitlichen Verlauf des Kohlehydratgehaltes im Tannen- und Fichtenstamm.

⁷ WILLSTÄTTER u. STOLL: Assimilation der Kohlensäure, S. 172 ff. — SPOEHR, H. A. u. J. McGEE: Science **59**, 513 (1924). — KOSTYTSCHEW, S.: Planta (Berl.) **5**, 696 (1928).

⁸ SPOEHR, H. A.: Biochem. Z. **57**, 95 (1913). — WILLSTÄTTER u. STOLL: Untersuchungen über die Assimilation der Kohlensäure **1918**, 317, 339.

⁹ MAYER, AD.: Landw. Versuchsstat. **21**, 277 (1878). — NATHANSOHN, A.: Ber. math.-phys. Kl. sächs. Ges. Wiss. Leipzig **59**, 211 (1907). — BENECKE, W.: Z. Bot. **13**, 417 (1921).

¹⁰ HABERLANDT, G.: Physiologische Pflanzenanatomie. 4. Aufl., S. 366 u. 397 ff. Leipzig (1909).

Die Umsetzungen in Baumstämmen, Laubknospen und anderen Speicherorganen während der Winterruhe wurden schon erwähnt¹. Der Stoffwechsel ruhender Organe ist ganz allgemein vermindert, ohne daß er jemals vollständig interdrückt würde. So wird der Fortbestand gewisser Umsetzungen in ruhenden Samen durch ihre, wenn auch sehr geringe Atmungsgröße² und das schließliche Erlöschen ihrer Keimfähigkeit nach mehr oder minder langer Zeit bewiesen. Die Ruheperiode der Winterknospen läßt sich durch gewisse Mittel abkürzen (Frühtreiben³).

Stoffwechselstörungen durch äußere und innere Faktoren.

Die in der Natur zur Verfügung stehenden Nährstoffmengen gestatten es den Pflanzen für gewöhnlich nicht, Höchstserträge an Trockensubstanz zu bilden, wie jeder Erfolg einer Düngung beweist, reichen aber vollkommen aus für die Vollendung des pflanzlichen Entwicklungszyklus durch Bildung von Fortpflanzungsorganen. Wohl aber gelingt es leicht im Experimente durch Entzug eines lebenswichtigen Wachstumsfaktors, z. B. des Lichtes, eine autotrophe wachsende Pflanze in den Zustand des Hungerstoffwechsels zu versetzen, der zu schweren Störungen und schließlich zum Tode führt. In Versuchen COUPIN⁴ starben im Dunkeln auf dest. Wasser gezogene Keimpflanzen nach 15 bis 60 Tagen ab.

Im Dunkeln erwachsene Keimlinge oder Organe bilden in der Regel kein Chlorophyll aus und zeigen charakteristische Gestaltänderungen (Etiollement); ihr Aschengehalt ist oft vermindert⁵. Dauernd verdunkelte grüne Blätter können eine bis zur Vergilbung führende Abnahme des Chlorophylls und eine an der Schrumpfung der Chloroplasten erkennbare Eiweißverarmung erfahren⁶.

Ähnliches scheint bei der Stoffabwanderung aus herbstlichen Blättern vor sich zu gehen. Nach STAHL⁷ wird die herbstliche Vergilbung oberhalb der Durchschneidungsstelle von Blattnerven verzögert. Wiederholt wurde auch eine Stickstoffverminderung in herbstlichen Blättern⁸ festgestellt, unabhängig von etwaigen Auslaugungsprozessen durch Niederschläge. Auch die Abnahme des Kalium- und Phosphorsäuregehaltes in ihnen spricht zugunsten einer Rückströmung in den Stamm, während sich Calcium, Silicium und andere Aschenstoffe, anscheinend auch Kohlehydrate an diesen Abwanderungsvorgängen nicht beteiligen⁹. Nach den Untersuchungen von WILLSTÄTTER und STOLL zeigen herbstliche Blätter, auch wenn sie noch reichlich Chlorophyll führen, eine beträchtliche Schwächung ihrer Assimilationsenergie, während ihre Assimilationszahlen große

¹ S. 366 u. 367. — Lit. auch bei F. WEBER: Biochem. Z. **128**, 503 (1922).

² CZAPEK: Biochemie **3**, 20. — SHERMAN, H.: Bot. Gaz. **72**, 1 (1921). — GROSS, E.: Z. landw. Versuchswes. Österr. **20**, 471 (1917).

³ WEBER, F.: Abderhaldens Handb. biol. Arb. meth. **11**, II (1922).

⁴ COUPIN, H.: C. r. Acad. Sci. **171**, 550 (1920).

⁵ CZAPEK: Biochemie **2**, 430.

⁶ MEYER, A.: Flora (Jena) **11/12**, 85 (1918). — ULLRICH, H.: Z. Bot. **16**, 513 (1924).

⁷ STAHL: Biologie des Chlorophylls. Jena 1909. — KOLKOWITZ: Ber. deutsch. bot. Ges. **37**, 2 (1919).

⁸ COMBES, R.: Rev. gén. Bot. **38**, 430, 510, 565, 632, 673 (1926). — C. r. Acad. Sci. **185**, 1060 (1927).

⁹ Lit. bei CZAPEK: Biochemie **1**, 489; **2**, 293, 428. — SWART: Die Stoffwanderung in ablebenden Blättern. Jena 1914. — VAN DER WOLK: Cultura **1918**, 54. — RUPPEL, A.: Biol. Zbl. **41**, 508 (1921). — WILLSTÄTTER u. STOLL: Untersuchungen über die Assimilation der Kohlensture, S. 158. Berlin 1918. — COMBES, R.: C. r. Acad. Sci. **180**, 2056 (1925); **182**, 984, 1169 (1926). — SARALITSCHKA, Th. u. A. WIESE: Z. Pflanzenernährg A **7**, 166 (1926). — MÖTHES, K.: Planta (Berl.) **1**, 540 (1926). — ECHÉVIN, R.: Rev. gén. Bot. **39**, 405, 488 (1927).

Verschiedenheiten aufweisen. Die Atmungsintensität solcher Blätter kann aber sehr lebhaft sein¹.

Alte Blätter sind selbst bei Kohlehydratreichtum und großer Stickstoffzufuhr unfähig, Eiweiß zu bilden, und sterben unter Erscheinungen des Eiweißhungers ab². In jungen Blättern und Keimlingen kommt es, falls nicht genügend Kohlehydrate vorhanden sind, zu einer Hemmung der Eiweißsynthese; das dann in der Pflanze sich bildende Ammoniak kann ebenso wie von außen zugeführtes durch die Bildung von Amidon (Asparagin, Glutamin) oder Ammoniumsalzen organischer Säuren³ entgiftet werden, bei Kohlehydrathunger aber kommt es schließlich zu einer Ammoniakvergiftung der Pflanzen. Die gleiche Stoffwechselstörung, die sich bei Keimlingswurzeln durch eine Ammoniakausscheidung zu erkennen gibt, läßt sich nach PRIANISCHNIKOW⁴ ganz so wie beim Tier auch durch die Einwirkung freier Säuren, physiologisch saurer Salze oder narkotischer Stoffe erzielen.

Kohlensäureentzug und damit Unterbindung der Kohlensäureassimilation führt trotz Belichtung zu einem ziemlich baldigen Absterben der Blätter⁵. In CO₂-freiem Raum herangewachsene Keimlinge verzweigen⁶. Bei vollständigem CO₂-Entzug keimen sogar Pilzsporen schlecht⁷. Der Entzug eines sonst lebenswichtigen Nährstoffes führt früher oder später, je nach der Menge des im Samen enthaltenen Vorrates, zu einer Einstellung des Wachstums und schließlich zum Absterben⁸. Der Mangel an Eisen verhindert bekanntlich die Ausbildung des Chlorophylls⁹, das in chlorotischen Pflanzen noch vorhandene Chlorophyll funktioniert schlecht. Auf die Bedeutung einer „harmonischen“ Ernährung für die Entwicklung der Pflanze wurde bereits hingewiesen¹⁰. Auch die Anfälligkeit der Pflanzen für verschiedene Krankheiten wird von der Ernährung beeinflusst¹¹.

Gegen Sauerstoffentziehung sind auch höhere Pflanzen ziemlich resistent, bei entsprechend tiefen Sauerstoffspannungen treten anaerobe Gärungsprodukte auf¹²; selbst das Wachstum muß unter solchen Bedingungen nicht völlig sistiert werden¹³. Angesichts des großen Umfanges dieses Gebietes mögen die angeführten Beispiele genügen.

¹ COMBES, R. u. D. KOHLER: C. r. Acad. Sci. **175**, 406 (1922).

² MOTHES, K.: Planta (Berl.) **1**, 540 (1926).

³ RUHLAND, W. u. K. WETZEL: Planta (Berl.) **1**, 558 (1926); **3**, 765 (1927). — Harnstoff in Pflanzen: KIESEL, A.: Erg. Biol. **2**, 257 (1927). — WEISSFLOG, J.: Planta (Berl.) **4**, 358 (1927). — IWANOW, N. N.: Hoppe-Seylers Z. **170**, 274 (1927).

⁴ PRIANISCHNIKOW, D.: Ber. dtsh. bot. Ges. **40**, 242 (1922) — Biochem. Z. **150**, 407 (1924); **182**, 204 (1927); **193**, 211 (1928).

⁵ VÖCHTING, H.: Bot. Ztg **49**, 113 (1891).

⁶ FÜRTH, E.: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl., 16. März 1921.

⁷ RIPPEL, A. u. BORTELS, H.: Biochem. Z. **184**, 237 (1927). — ROCKWELL, E. G. u. J. H. HIGHBERGER: J. inf. Dis. **40**, 438 (1927).

⁸ Zum Beispiel: J. M. GINSBURG: Soil Sci. **20**, 1 (1925). — BURZEL, R. C.: Bot. Gaz. **82**, 293 (1926).

⁹ MOLISCH, H.: Die Pflanze in ihren Beziehungen zum Eisen. Jena 1892. — CZAPEK: Biochemie **2**, 500. — Chlorose als Folge des gestörten Ionengleichgewichtes in der Pflanze: K. MAIWALD: Z. Pflanzenernährg. **A 9**, 57 (1927). — Assimilatorische Leistung chlorotischer Blätter: WILLSTÄTTER u. STOLL: Untersuchungen über die Assimilation der Kohlensäure **1918**, 135. Hier auch Angaben über sonstige chlorophyllarme Blätter. — Stoffwechsel panaschiierter Pflanzen: W. SCHUMACHER: Planta (Berl.) **5**, 161 (1928). — GRANDSIRE, A.: Ann. des Sci. natur. (10) **8**, 221 (1926).

¹⁰ S. 363. — Siehe auch E. HILTNER: Landw. Jb. **60**, 689 (1924) — Fortschr. Landw. **1**, 329 (1926). — MUNKELT, W.: Angew. Bot. **9**, 35, 82 (1927).

¹¹ GASSNER, G.: Angew. Bot. **9**, 531 (1927). — RIPPEL, A. u. O. LUDWIG: Ebenda S. 541.

¹² KOSTYTSCHEW, S.: Pflanzenatmung. Berlin 1924.

¹³ CZAPEK: Biochemie **2**, 32. — GODLEWSKI u. POLZENIUSZ: Bull. Acad. Cracovie **1901**, 227. — NABOKICH: Landw. Jb. **38**, 51 (1909). — LEHMANN, E.: Jb. Bot. **49**, 61 (1911).

Stoffabgabe seitens der höheren Pflanze.

Gegenüber der Ausscheidung von Wasserdampf bei der Transpiration, des Assimilationssauerstoffes und der Atmungskohlensäure tritt die Abgabe anderer Stoffe sehr in den Hintergrund. Ziemliche Verbreitung besitzt noch die Guttation, die Ausscheidung flüssigen Wassers¹, in dem vielfach Aschenstoffe gelöst sind nach STAHL² ein Entsalzungsprozeß bei Pflanzen, der besonders auf die Beseitigung des im Überschuß aufgenommenen Kalkes gerichtet sein soll; wo eine derartige Einrichtung fehlt, werde zu gleichem Zwecke oxalsaurer Kalk als Exkret in den Geweben niedergeschlagen oder trete die Ausbildung eigener Exkretbehälter ein. Die Ausscheidung von Exkreten im Pflanzenkörper selbst, im Zellsaft oder in eigens hierzu bestimmten Zellen, ist jedoch die Regel für die Entziehung gewisser Stoffwechselprodukte aus dem Umsatz. Doch ist eine scharfe Trennung solcher in der Pflanze verbleibenden Stoffe von den tatsächlich nach außen sezernierten nicht möglich³. Desgleichen stößt eine praktische Abtrennung der als unnützer Endprodukte des pflanzlichen Stoffwechsels angesehenen Exkrete von den verschiedenen ökologischen Zwecken noch dienstbaren Sekreten auf Schwierigkeiten. Große Verbreitung im Pflanzenreich besitzt die Bildung von ätherischen Ölen⁴, komplizierter Stoffmenge, die vielfach ökologischen Zwecken dienen. Durch die Ausscheidung ihrer flüchtigen Anteile ist auch die Möglichkeit einer gelegentlichen Abgabe flüchtiger Stickstoff- oder Schwefelverbindungen seitens der Pflanze gegeben. Kleine, aber ständige Stickstoffverluste ergeben sich auch durch die Ausscheidung von im dissimilatorischen Stoffwechsel gebildetem Ammoniak und Aminen, wie jüngst von KLEIN und STEINER⁵ an Blüten mit aminoiden und indoloiden Düften, aber auch Blättern für zahlreiche Pflanzen nachgewiesen wurde. Gleichfalls im Dienste der Insektenanlockung steht die Ausscheidung von Zucker in den Nektarien⁶.

Die „Alkaliausscheidung“ assimilierender Wasserpflanzen beruht nach RUTTNER⁷ auf der stärkeren Hydrolyse der durch Kohlensäureentzug seitens der assimilierenden Pflanze aus Bicarbonaten gebildeten Carbonate, weiterhin auch in einer Vermehrung der Hydroxylionen, die vielleicht von der Pflanze gegen die aus dem Calciumcarbonat stärker als das Kation aufgenommenen Carbonationen ausgetauscht werden. Bei der Analyse der Binnenluft der Pneumatocysten eines Tanges (*Nereocystis Luetkeana*) wurde Kohlenoxyd (Atmungsprodukt?) vorgefunden⁸.

Ein besonderes Interesse beanspruchen die vielumstrittenen Wurzelabscheidungen besonders vom landwirtschaftlichen Standpunkte. Was die so oft bearbeitete Sekretion von Säuren aus Pflanzenwurzeln anbelangt, scheint es so

¹ BENECKE u. JOST: Pflanzenphysiologie **1**, 101 (1924). — Mechanik der Wasserausscheidung: W. W. LEPESCHKIN: Ber. dtsch. bot. Ges. **41**, 289 (1923). — WEIS, A.: Planta (Berl.) **2**, 241 (1926).

² STAHL, E.: Flora (Jena) **13**, 1 (1920). — LIPP-MANN, E.: Ref. Bot. Zbl. **1**, 167 (1922). PAWLINOVA, E.: Bull. Inst. biol. Univ. Perm **4**, 470 (1926), ref. in Z. Pflanzenernährg A **10**, 247 (1927).

³ KISSER, J.: Planta (Berl.) **2**, 489 (1926).

⁴ LEHMANN, R.: Abderhaldens biochemisches Handlexikon **7**, 551 (1912). — ČAPEK: Biochemie **3**, 585. — TEODORESCO: Rev. gén. Bot. **35** (1923). — Sekretionsvorgang: E. MIDENDORP: Beitr. Biol. Pflanz. **15**, 61 (1927). — LEHMANN, A.: Planta (Berl.) **6**, 216 (1928).

⁵ KLEIN, G. u. M. STEINER: Jb. Bot. **68**, 602 (1928). — POWER, F. B. u. V. K. CHESNUT: J. amer. chem. Soc. **47**, 1751 (1925).

⁶ BOHRER, H.: Beih. bot. Zbl. **33**, 169 (1917). — Auch pollenfreier Nektar soll etwas Eiweiß enthalten: BUXBAUM, F.: Planta (Berl.) **4**, 818 (1927).

⁷ RUTTNER, F.: Sitzsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. I **130**, 71 (1921). SCHULTZ, D. A.: Planta (Berl.) **2**, 132 (1926). — DAHM, P. u. H. R. BODIE: Jb. Bot. **65**, 314 u. 352 (1926). — OSTERHOUT, W. J. V. u. A. R. C. HAAS: J. gen. Physiol. **1**, 1 (1918).

⁸ LANGDON, S. C. u. W. R. GAILEY: Bot. Gaz. **70**, 230 (1920).

gut wie sicher zu sein, daß unverletzte Wurzeln von Keimlingen verschiedener Pflanzen im wesentlichen nur Kohlendioxyd ausscheiden. Auch in späteren Lebensstadien erscheint eine aktive Ausscheidung anderer Säuren in größerem Ausmaße unwahrscheinlich. Wohl aber könnten solche Säuren aus den kollabierenden Wurzelhaarzellen oder den von der Wurzelhaube abgestoßenen Zellen austreten oder durch Zersetzung der Pektinsubstanzen der Membranen und die Tätigkeit anhaftender Bakterien gebildet werden¹. Im Zusammenhange mit der Frage nach der Säuresekretion könnte das verschiedene Aufschließungsvermögen der Pflanzenwurzeln für schwer lösliche Nährstoffe, Phosphate u. a. stehen². Auch Ionenaustausch und elektive Ionenabsorption durch die Pflanzenwurzeln können an den Säurewirkungen beteiligt sein³. Obwohl ein Ionenaustritt aus Pflanzenwurzeln, der für die auswählende Ionenaufnahme von Bedeutung sein könnte⁴, öfter in kleinem Umfange nachgewiesen wurde, so ist doch das wiederholt angegebene Rückströmen von Aschenstoffen aus der Pflanze in den Boden während der letzten Vegetationsabschnitte sehr zweifelhaft geworden⁵. Ebenso sind die immer wiederkehrenden Angaben über die Ausscheidung von organischen Stoffen, Enzymen und Toxinen seitens der Pflanzenwurzel ungeklärt⁶. Die Arbeiten HANSTEEN-CRANNERS⁷ haben jedoch die sehr verbreitete Diffusion von sehr verschiedenartigen Phosphatiden aus den Zellen lebender Pflanzen zutage gefördert. Auch ganze intakte Wurzeln geben selbst in normaler Umgebung und bei Lebens-temperaturen derartige Phosphatide an das Wasser ab.

Vielfach bleiben ausgeschiedene Stoffe in mehr minder innigem Zusammenhange mit der Pflanzenoberfläche und können daher nicht als Verluste gebucht werden, wie z. B. Absonderungen von Fett- und Wachssubstanzen⁸. Endlich sei hier auf die zum Teil ansehnlichen Stoffverluste infolge Abstoßung nicht mehr leistungsfähiger Organe (Chorismus) hingewiesen⁹.

Einiges aus der vergleichenden Physiologie des Gesamtstoffwechsels verschiedener Pflanzen.

Die großen Unterschiede im Gesamtumsatz zwischen verschiedenen Pflanzen im Hinblick auf den Bedarf, auf die mehr weniger ökonomische Ausnützung der

¹ Aktive Säureausscheidung?: CZAPEK: Biochemie **2**, 526; **3**, 110. — STOKLASA, J.: Chem. d. Zelle u. Gew. **12**, 22 (1926).

² PFEIFFER, TH. u. A. RIPPPEL: J. Landw. **69**, 165 (1921) u. a. Arb. — DOMONTOWITSCH, M. u. A. SCHESTAKOW: Z. Pflanzenernähr. A **11**, 108 (1928).

³ PANTANELLI, E.: Jb. Bot. **56**, 689 (1915).

⁴ Zum Beispiel: K. MAIWALD: Z. Pflanzenernähr. A **9**, 57 (1927). — TUEWA, O. T. A. M. OSSIPOWA u. M. W. JUFEROWA: Bull. Inst. biol. Perm **4**, 479, 493 (1926). — LEMANCZYK K.: Ref. Biederm. Zbl. Agrik.-Chem. **57**, 210 (1928). — NIKLEWSKI, BR. u. Mitarbeiter: Jb. Bot. **69**, 101 (1928).

⁵ PFEIFFER, TH. u. A. RIPPPEL: Fühl. landw. Ztg **68**, 81 (1919) — J. Landw. **69**, 137 (1921).

⁶ CZAPEK: Biochemie **2**, 529. — HERKE, S.: Bot. Zbl. N. F. **1**, 360 (1922). — LYON, T. L. u. J. K. WILSON: Ref. Z. Pflanzenernähr. A **2**, 217 (1923). — Enzyme: L. KNUDSON: Bot. Gaz. **68**, 460 (1919) — Amer. J. Bot. **7**, 371 (1920). — Vgl. auch das Ref. R. HARDERS: Z. Bot. **12**, 648 (1920). — BORKOWSKI, R.: Landw. Versuchsst. **94**, 265 (1919). Toxine: RUSSEL-BREHM: Boden und Pflanze, S. 150. Dresden 1914. — MOLLARD, M.: Rev. gén. Bot. **27**, 289 (1915).

⁷ HANSTEEN-CRANNER, B.: Jb. Bot. **53**, 536 (1914) — Meld. fra Norges Landbrokshoisele **2** (1922). — GRAFE, V.: Naturwiss. **15**, 513 (1927).

⁸ Fett: H. MOLISCH: Ber. dtsh. bot. Ges. **38**, 305 (1920). — KNOLL, F.: Österr. bot. Z. **71**, 120 (1922). — LINGELSHIM: Beitr. Biol. Pflanz. **14**, 359 (1926). — CUTICULA: PRIESTLEY, J. H.: Ref. Naturwiss. **13**, 177 (1925). — Wachs: R. CUNZE: Beih. bot. Zbl. I **42**, 160 (1925). — DOUS, E.: Bot. Archiv **19**, 461 (1927). — Flavonausscheidung bei den Mehlsprimeln: H. BRUNSWIK: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. I **131**, 221 (1922).

⁹ BÜSGEN-MÜNCH: Bau und Leben unserer Waldbäume, S. 253. Jena 1927. — IWA-NOW, S.: Ber. dtsh. bot. Ges. **45**, 582 (1927). — Chorismus: H. FITTING: Jb. Bot. **49**, 187 (1911).

Nahrungs- und Energiequellen und die Anpassung an die Milieubedingungen sind bedingt durch die Arteigenschaften (innere Wachstumsfaktoren) der betreffenden Pflanze. Es gibt eine Art im biochemischen Sinne des Wortes und eine Verwandtschaft auf Grund physiologischer Merkmale¹. Einige Beispiele und Hinweise sollen die Stoffwechselverschiedenheiten bei Pflanzen veranschaulichen.

Das Problem der augenscheinlich sehr ungleichen Stoffproduktion der Pflanzen ist bisher fast nur für die landwirtschaftlich genutzten Pflanzen aufgerollt worden und harret auch hier noch der Durcharbeitung, vor allem bedarf es der Feststellung, welche Teilvorgänge und in welchem Grade sie sich daran beteiligen. Abgesehen von den morphologisch-konstitutiven Eigenschaften, werden vor allem die gleichfalls vom Art- und Rassencharakter bestimmten Unterschiede in der Intensität der Assimilation und der ihr entgegen arbeitenden Atmung unter den naturgegebenen Bedingungen den Ausschlag geben.

Die von HABERLANDT² seinerzeit vermutete Proportionalität zwischen assimilatorischer Leitung und Chloroplastenzahl der Blätter verschiedener Pflanzenarten läßt sich nach WILLSTÄTTER und STOLL³ nicht verallgemeinern, übrigens hatte sich schon HABERLANDT selbst zugunsten der Annahme einer spezifischen Assimilationsenergie der Chloroplasten verschiedener Pflanzen ausgesprochen. WILLSTÄTTER und STOLL fanden auch, daß die gelbblättrigen, chlorophyllarmen Aureavarietäten in ihrer Assimilationszahl und selbst in der absoluten assimilatorischen Leistung unter günstigen äußeren Bedingungen ihre grünen Stammformen übertreffen, daß hingegen der Anthocyangehalt der tiefroten Form von *Acer pseudoplatanus* gegenüber der grünen die Assimilation nicht beeinflußt. Algen assimilieren trotz ihres geringen Chlorophyllgehaltes relativ (bezogen auf 1 g Trockensubstanz) bedeutend stärker als Samenpflanzen des Wassers⁴. Eine besonders hohe Assimilationsenergie scheinen die Leguminosen, eine sehr niedrige die Lebermoose zu besitzen⁵. Lichtbedarf und Lichtausnützung liegen sehr verschieden⁶. Unkräuter z. B. übertreffen in ihrer Anpassungsfähigkeit an verminderten Lichtgenuß die Kulturpflanzen⁷. In Art und Menge der produzierten Assimilate bestehen große Unterschiede⁸. Stärkeblätter assimilieren stärker als Zuckerblätter⁹. Nicht weniger weichen Pflanzen in

¹ IWANOW, S.: Beih. bot. Zbl. I **66** (1924) — Ber. dtsch. bot. Ges. **44**, 31 (1926); **45**, 588 (1927). — Phytochemie als Hilfsmittel zur Lösung phylogenetischer Fragen: H. THOMS: Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmethoden, Abt. XI, T. 3, 987. — Vgl. auch BOAS u. MERKENSCHLAGERS Versuche zur physiologischen Diagnostik der Kulturpflanzen, Lupine: Berlin 1923; Buchweizen: Berlin 1926; Lein: Fortschr. Landw. **2**, 445 (1927).

² HABERLANDT, G.: Jb. Bot. **13**, 84, 179 (1882) — Physiologische Pflanzenanatomie. 4. Aufl., 1909, 252.

³ WILLSTÄTTER, R. u. A. STOLL: Untersuchungen über die Assimilation der Kohlensäure **1918**, 82, 108, 141. — FISCHER, H.: Ber. dtsch. bot. Ges. **37**, 280 (1919). — HENRICI, M.: Verh. naturforsch. Ges. Basel **30**, 43 (1918).

⁴ KOSTYTSCHEW, S. u. S. SOLDATENKOW: Planta (Berl.) **2**, 1 (1926).

⁵ KOSTYTSCHEW, S.: Ber. dtsch. bot. Ges. **40**, 112 (1922). — Vgl. WALTHER, O. A.: Flora (Jena) **21**, 301 (1927). — Über Assimilation und Kohlehydratstoffwechsel phanerogamer Saprophyten und Parasiten: CZAPEK: Biochemie **1**, 494; **3**, 780. — HENNRICHER, E.: Ber. dtsch. bot. Ges. **42**, 243 (1924). — KOSTYTSCHEW, S.: Beih. bot. Zbl. I **40**, 351 (1924).

ZELLNER, J.: Ebenda **40**, 1. — HENRICI, M. u. G. SENN: Ber. Schweiz. bot. Ges. **34**, 111 (1925). — Insektivoren: S. KOSTYTSCHEW: Ber. dtsch. bot. Ges. **41**, 277 (1923).

⁶ BENECKE u. JOST: Pflanzenphysiologie **2**, 41 (1923). — LUNDEGARDH, H.: Klima und Boden **1925**, 11 ff. — MITSCHERLICH, E. A.: Landw. Jb. **43**, 656 (1912). — COMBES, R.: Ann. sci. nat. 9. sér. Bot. **11**, 75 (1910). — Sonnen- und Schattenblätter: BOYSEN-JENSEN: Bot. Tidskr. **36**, 219 (1918). — STÄLFELT, M. G.: Ref. Bot. Zbl. **1**, 421 (1922).

⁷ ZILICH, R.: Fortschr. Landw. **1**, 461 (1926).

⁸ CZAPEK: Biochemie **1**, 478; **3**, 778.

⁹ MÜLLER, A.: Jb. Bot. **40**, 443 (1904). — GAST, W.: Hoppe-Seylers Z. **90**, 1 (1917). — KYLIN, H.: Ebenda **101**, 77 (1918).

ihrem Stickstoff-Stoffwechsel voneinander ab. So ist beispielsweise der Eiweißumsatz in Tabakblättern noch intensiver als in Leguminosen¹. RUHLAND und WETZEL² stellen den säurearmen Amidpflanzen, zu denen die Gramineen, Leguminosen und Coniferen gehören, die säurereichen Ammonpflanzen gegenüber. Auch in ihrer Atmungsgröße unterscheiden sich die verschiedenen Pflanzenarten sehr beträchtlich³. Die meisten unserer Kulturpflanzen sind intensive Atmer, so veratmet Hafer während der ganzen Wachstumsperiode etwa 30–40% der von ihm in der gleichen Zeit gebildeten Substanz⁴.

Die größte Mannigfaltigkeit herrscht im Pflanzenreich im Hinblick auf den Wasserbedarf und die Ausnützung des Wassers für die Stoffproduktion⁵. Die großen Unterschiede im Aschengehalt und in der Zusammensetzung der Asche⁶ verschiedener Pflanzenarten selbst unter den gleichen Wachstumsbedingungen weisen auf ein spezifisches Wahlvermögen der Pflanzen gegenüber den Bodennährstoffen, doch wird hier die Herausarbeitung der arteigenen Leistung durch die großen Schwankungen im Verhältnis der aufgenommenen Aschenstoffe erschwert⁷. Auch in ihrem Aufschließungsvermögen gegenüber schwer löslichen Bodennährstoffen unterscheiden sich die Pflanzen voneinander⁸, und weiter auch in der Verwertung der aufgenommenen Nährstoffe für die Stoffbildung, die im Prozentgehalt der Trockensubstanz an den einzelnen Nährstoffen ihren Ausdruck findet⁹. Die Reaktionsweise der Pflanzenarten (Biotypen) auf die ökologischen Faktoren des Bodens und Klimas bestimmt ihre Verbreitung auf der Erde¹⁰.

¹ MOTHEs, K.: *Planta* (Berl.) **5**, 563 (1928); **1**, 472 (1926).

² RUHLAND, W. u. K. WETZEL: *Planta* (Berl.) **1**, 558 (1926); **3**, 765 (1927). — MOTHEs, K.: *Ber. dtsh. bot. Ges.* **45**, 588 (1927).

³ CZAPEK: *Biochemie* **3**, 14. — Wurzeln: STOKLASA, J.: *Ber. dtsh. bot. Ges.* **42**, 183 (1924). — Kartoffelsorten: SCHULZ, K. G.: *Landw. Versuchsstat.* **105**, 23 (1926).

⁴ Nach R. HEINRICH: *Grundlagen zur Beurteilung der Ackerkrume* usw., S. 15. Wismar 1882 — 2. *Ber. Versuchsstat.*, S. 165. Rostock 1894. — Zu ähnlich hohen Werten gelangt H. LUNDEGÅRDH: *Kreislauf der Kohlensäure*, S. 62, 259 (1924) — *Klima und Boden*, S. 100, (1925).

⁵ LUNDEGÅRDH, H.: *Klima und Boden*, S. 153 (1925).

⁶ WOLFF, E.: *Aschenanalysen*. Berlin 1871.

⁷ CZAPEK: *Biochemie* **2**, 475. — LINSTOW, O. v.: *Die natürliche Anreicherung von Metallsalzen u. a. Verb. in den Pflanzen*, 31. Beiheft, *Regnum vegetabile*. Dahlem 1924. — STOKLASA, J.: *Ber. dtsh. bot. Ges.* **42**, 183 (1924).

⁸ Vgl. z. B.: PRIANISCHNIKOW, D. N.: *Düngerlehre*, S. 263 ff. Berlin 1923.

⁹ Siehe z. B.: KÖNIG u. HASENBÄUMER: *Landw. Jb.* **59**, 97 (1923).

¹⁰ LUNDEGÅRDH, H.: *Klima und Boden*, S. 367 (1925).

Vergleichende Physiologie des Stoffwechsels.

Von

H. Jost

Frankfurt a. M.

Mit 15 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

¹ KESTNER, O. u. R. PLAUT: Physiologie des Stoffwechsels. Handbuch der vgl. Physiologie 2 II, 901. Jena 1924. — ² SCHÜTZ, FR. N.: Gesamtstoffwechsel der wirbellosen Tiere. Handb. d. Biochem., 2. Aufl., Bd. VII, S. 341. Jena 1927. — ³ CRONHEIM, W. u. I. PAECHTNER: Kaltblütige Wirbeltiere (Gesamtstoffwechsel). Handb. d. Biochem., 2. Aufl., Bd. VII, S. 251. Jena 1927. — ⁴ PÜTTER, A.: Vgl. Physiologie. Jena 1911. — ⁵ WEINLAND, E.: Stoffwechsel der Wirbellosen. Handb. d. Biochem., 1. Aufl., 4 II, 446. Jena 1910. — ⁶ v. FÜRTH, O.: Vgl. chem. Physiol. der niederen Tiere. Jena 1903.

I. Einleitung und Übersicht.

Das Studium der Lebensprozesse an verschieden hoch differenzierten Organismen hat sich zu einer Idealmethode der allgemeinen Physiologie entwickelt. Die „vergleichende Physiologie“ vermittelt uns nicht nur neue Gesichtspunkte auf allen speziellen Gebieten, sie lehrt uns vor allem, das Wesentliche und Gemeinsame der vitalen Vorgänge unter den mannigfachen Erscheinungsformen der organisierten Natur zu erkennen.

Stoff- und Energiewechsel stehen im Mittelpunkt *aller* Lebensprozesse. Da erscheint es vielleicht als eine willkürliche Beschränkung, wenn wir die Pflanzen von unseren Betrachtungen ausschließen. Diese Abgrenzung ist aber nicht nur durch den Umfang dieses Werkes gegeben, sondern ist für dieses Gebiet deshalb auch durchaus berechtigt, weil ja die Einteilung der Lebewesen in Tiere und Pflanzen in erster Linie durch die Verschiedenheit des Stoffwechseltypus bestimmt ist. Hierbei wird freilich auf den Stoffwechsel der nicht chlorophylltragenden Pflanzen keine Rücksicht genommen.

Erst seit Beginn dieses Jahrhunderts begann das Interesse der Forscher für die Probleme der vergleichenden Stoffwechselphysiologie reger zu werden. Insbesondere wurden jene Faktoren untersucht, die die relative Größe des Gesamtstoffwechsels bei den verschiedenen Tierarten bedingen. So sind die Beziehungen zwischen Umsatz und Oberfläche, der Einfluß des Sauerstoffpartialdruckes und der Temperatur auf den Stoffwechsel Gegenstand eingehender Untersuchungen geworden. Man gewinnt hier vielleicht zunächst den Eindruck, als sei auf diesem Gebiete ein Material angehäuft, das nur für eine Statistik taugt; bei vergleichenden Betrachtungen kommt man jedoch zu einer anderen Überzeugung. So ist besonders interessant, festzustellen, daß die durch die *Organisation* bedingten, den Stoffwechsel beeinflussenden Faktoren sich bei *allen* Tieren mit konstanter Gesetz-

mäßigkeit auswirken, während in bezug auf die Abhängigkeit des Stoffwechsels von den *äußeren* Bedingungen eine zunehmende Emanzipation *im Laufe der phylogenetischen Entwicklung* hervortritt.

Viel bescheidener sind unsere Kenntnisse auf dem Gebiete des intermediären Stoffwechsels. Über die Nähr- und Baustoffe sowie über die Stoffwechselprodukte sind wir bei den einzelnen Tierarten wohl ausreichend unterrichtet. Wir wissen auch, daß die Nährstoffe, die an sich bei allen Tieren die gleichen sind, nämlich Eiweiß, Fette und Kohlehydrate, in einem, je nach der Tierart ganz verschiedenen Verhältnis zueinander umgesetzt werden. Ob aber die beim Abbau und Umbau der Nährstoffe und Körpersubstanzen stattfindenden chemischen Zwischenreaktionen bei den Wirbellosen ebenso verlaufen wie bei den Wirbeltieren, wurde fast gar nicht untersucht. Da aber die Nährstoffe selbst in den niederen pflanzlichen Zellen ganz ähnlichen Umwandlungen unterliegen wie im höheren Tierorganismus, ist man wohl berechtigt, anzunehmen, daß die intermediären Stoffwechselreaktionen bei allen Tieren im allgemeinen eine weitgehende Übereinstimmung zeigen.

Bei vielen niederen Tieren scheinen anaerobe, gärungsartige Spaltungsprozesse als Quelle der vitalen Energie mit in Betracht zu kommen. Im einzelnen sind unsere Kenntnisse über die Anaerobiose der primitivsten tierischen Lebewesen noch recht lückenhaft. Doch ergibt sich aus den vorliegenden Untersuchungen, daß die *Fähigkeit zum Leben ohne Sauerstoff* nicht von der Höhe der Organisation und von dem dadurch bedingten Sauerstoffbedürfnis abhängig ist, sondern daß sie sich vielmehr bei Organismen mit ganz verschieden hoher Differenzierung als Anpassungserscheinung herausgebildet hat. Nicht nur für die Ascariden, sondern auch für die Larven der Pferdefliegen, ja sogar für Vertreter der Wirbeltiere, für die Frösche, scheint die Fähigkeit zur Anaerobiose wenigstens für gewisse Lebensabschnitte eine vitale Notwendigkeit zu sein. Vielleicht ermöglicht das Ineinandergreifen intermediärer, anaerob verlaufender Reaktionen bei diesen Tieren einen größeren Energiegewinn, als wir bei unseren vorläufigen Kenntnissen übersehen können; jedenfalls ist es erstaunlich, welche biologischen Leistungen bei einzelnen Organismen auch unter anaeroben Bedingungen zustande kommen.

In nachfolgender Abhandlung sollten in erster Linie diejenigen Probleme in den Vordergrund treten, die für die allgemeine Physiologie des Stoffwechsels von Bedeutung sind. Im ersten Abschnitt des allgemeinen Teils sind daher jene inneren und äußeren Bedingungen behandelt, die den Stoffwechsel in quantitativer Beziehung beeinflussen; im zweiten Abschnitt sollen allgemeine Fragen des Intermediärstoffwechsels erörtert werden. Auch im speziellen Teil sind diejenigen Gesichtspunkte hervorgehoben, die für die vergleichende Physiologie von Bedeutung sind; dagegen lag es nicht im Plan dieser Bearbeitung, eine umfassende Stoffwechselphysiologie von allen niederen und höheren Tieren zu geben.

II. Allgemeiner Teil.

A. Gesamtstoffwechsel.

Um die Energieproduktion der verschiedenen Tiere miteinander vergleichen zu können, muß eine möglichst allgemein gültige Einheit als Vergleichsgrundlage gewählt werden. Wäre das Protoplasma, die eigentliche lebendige Substanz, in allen tierischen Zellen gleichartig verteilt, so wäre in der Masseneinheit des Tierkörpers die Bezugsgröße ohne weiteres gegeben. Nun ist aber schon der Wassergehalt der einzelnen Tierarten ein außerordentlich verschiedener. Gewisse Vertreter der Cölenteraten, die Hydrozoen und Ctenophoren, haben einen Trocken-

substanzgehalt von 0,24–0,56%, während die Blumentiere, die zum gleichen Tierkreis gehören, einen 25–50mal höheren Trockensubstanzgehalt besitzen. Mit dem Trockensubstanzgehalt schwankt naturgemäß der Protoplasmagehalt des Tierkörpers. Aber auch der Anteil des Eiweißes an der Trockensubstanz ist infolge einer ganz verschiedenen Entwicklung der Gerüst- und Stützsubstanzen außerordentlich wechselnd. Dabei können diese Stoffe, die vielfach zum weitaus größten Teil aus anorganischem Material bestehen, nicht ohne weiteres vernachlässigt werden; es muß vielmehr berücksichtigt werden, daß auch die vielfach als tote Teile angesehenen Gerüstsubstanzen infolge ihres geringen Protoplasmagehaltes einen immerhin merklichen Anteil am Stoffwechsel haben. So ist z. B. die Schale der Teichmuschel, die etwa ein Viertel des Gesamtgewichtes ausmacht, mit einem Zwanzigstel an der Atmung des intakten Tieres beteiligt.

KESTNER schlägt daher vor, die Größe des Gasaustausches auf 1g Stickstoff zu beziehen¹. Da nun aber die vorliegenden Untersuchungen meist nur Angaben über das Gesamtgewicht der Tiere und ihren Trockensubstanzgehalt enthalten, bleibt uns nichts anderes übrig, als den Umsatz pro Gewichtseinheit, der im Folgenden einfach als „relative Stoffwechselgröße“ bezeichnet ist, bei den verschiedenen Tieren zu vergleichen. Es entspricht ja auch einem natürlichen Anschauungsbedürfnis, die Leistung eines Organismus zu seiner Größe und Masse in Beziehung zu setzen. Außerdem ist der Umsatz auf den Trockensubstanzgehalt und, soweit Angaben vorliegen, auch auf organische Trockensubstanz berechnet worden, um wenigstens Anhaltspunkte für die Stoffwechselaktivität des wasserfreien Protoplasmas bei den verschiedenen Tierarten zu haben.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde fast niemals die wirkliche Energieproduktion bestimmt; meist sind nur Angaben über Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureproduktion vorhanden. Nur in wenigen Untersuchungen an Wirbeltieren kam die direkte Calorimetrie zur Anwendung. In einigen Fällen haben wir aber die Calorienproduktion aus dem Sauerstoffverbrauch berechnet, wobei ein Liter O_2 gleich 4,65 Cal. gesetzt wurde. Diese Berechnungen sind also nur angenähert richtig, aber zu einem Vergleich verwendbar.

Es ist natürlich nur dann erlaubt, aus dem Gaswechsel Schlüsse auf die Energieproduktion zu ziehen, wenn die Nährstoffe bis zu Endprodukten verbrannt werden. Das dürfte aber, wie schon erwähnt, nicht immer der Fall sein. Einige niedere Tiere haben die Fähigkeit, einen Teil ihres Energiebedarfs durch anaerob verlaufende, gärungsartige Reaktionen zu bestreiten. Die dabei gebildeten Säuren treiben Kohlensäure aus den Geweben aus, wodurch die CO_2 -Bestimmungen völlig wertlos gemacht werden können. Vielleicht ist es auf derartige Vorgänge zurückzuführen, daß sich bei niederen Tieren gelegentlich außergewöhnlich hohe respiratorische Quotienten ergeben. Bei den Schnecken und Muscheln kann die Kohlensäureproduktion zur Berechnung des Umsatzes überhaupt nicht herangezogen werden, weil bei diesen Tieren durch den Kalkstoffwechsel der Schale und des Gehäuses besondere Verhältnisse gegeben sind; häufig wird nicht nur die produzierte Kohlensäure zurückgehalten, sondern es wird sogar vielfach noch CO_2 aus der Außenluft aufgenommen.

1. Die Abhängigkeit des Stoffwechsels von der Organisation.

Zur allgemeinen Orientierung sind in der Tab. I einige Ergebnisse von Stoffwechseluntersuchungen an verschiedenen typischen Vertretern des gesamten Tierreiches zusammengestellt.

Wie man aus obiger Tabelle ersieht, ergeben sich bei einer Berechnung des Sauerstoffverbrauchs und der Energieproduktion auf Gewichtseinheit bei den einzelnen Tierarten außerordentlich große Unterschiede. Zwar ist die „relative“ Stoffwechselintensität bei den höheren Tieren im allgemeinen größer als bei den niederen Lebewesen. Doch ergibt sich ohne weiteres, daß die ungeheuren Unter-

¹ Natürlich dürfte nur der eigentliche Eiweiß-Stickstoffgehalt zum Vergleich herangezogen werden, da auch andere N-haltige Stoffe bei manchen Tieren, z. B. bei den Arthropoden, am Aufbau der Stützsubstanzen beteiligt sind.

Tabelle 1.

Tierart	Gewicht des einzelnen Tieres g	Mittlerer stündl. O ₂ -Verbrauch pro kg Tier (in ccm)	Trockensubstanz %	Mittlerer stündl. O ₂ -Verbrauch pro 10 g Trockensubstanz (in ccm)	Temperatur Grad	Calorien pro kg Tier und Stunde	Autor
<i>I. Protozoen.</i>							
Collozoum inerme (Radiolarie) .	0,1	77,9	0,40	197,0	16		VERNON ¹
<i>II. Cölenteraten.</i>							
Hydrozoen.							
Cararina hastata (Rüsselqualle)	15,2 bis 54,7	4,24	0,30	14,1	16		VERNON ¹
Aeginata flavescens	1,6	20,16			16		VERNON ¹
Anthozoen (Blumentiere):							
Anemonia sulcata (Wachrose) .	120,0	12,6	12,8	0,98	18		TRENDELEN- BURG ²
Ctenophoren (Rippengallen)							VERNON ¹
Cestus veneris (Venusgürtel) . .	40,8 bis 123,6	2,94	0,24	24,2	16		VERNON ¹
Beroe ovata (Melonenqualle) . .	5,2 bis 38,8	5,11	0,56	9,13	16		VERNON ¹
<i>III. Würmer.</i>							
Lumbricus terr.	2,76	56,9	28,0	2,01	16—23	0,26	LESSER ³
<i>IV. Tunicaten.</i>							
Salpa tilesii	61,5 bis 106,4	1,92	0,36	5,3	16		VERNON ¹
Salpa pinnata	2,6 bis 4,4	8,11	0,26	28,0	16		VERNON ¹
<i>V. Echinodermen</i> (Stachel- häuter).							
Holothuria (Seewalze)	210,0	* 3,08			15		COHNHEIM ⁴ *(2,46 CO ₂ · RQ = 0,8)
<i>VI. Mollusken.</i>							
A. Muscheln:							
Anodonta cygnea (gr. Teich- muschel)	276,8	1,73	11,4 org. Trs. 17,8 Asche	1,52	10	0,008	WEINLAND ⁵
B. Schnecken:							
Hinterkiemer:							
Thetys leporina	152,0	12,39	1,2	1,88	16		VERNON ¹
Lungenschnecken:							
Limax agrestis (Ackerschnecke) .	0,183	319,0					THUNBERG ⁶
Limnaea stagnalis (Sumpfschn.) .	233,0	82,3				0,38	JOEL ⁷
C. Cephalopoden:							
Octopus vulgaris	7,1	86,8	11,7	7,42	16		VERNON ¹
<i>VII. Arthropoden.</i>							
A. Crustaceen:							
Palaemon serratus	5,0	123,2	15	8,2	17		COHNHEIM ⁸

¹ VERNON, H. M.: J. of Phys. **19**, 18 (1895).² TRENDELENBURG, W.: Arch. Anat. u. Physiol., Physiol. Abtlg. **1909**, 42.³ LESSER, E. I.: Z. Biol. **50**, 421 (1908).⁴ COHNHEIM, O.: Z. physiol. Chem. **33**, 9 (1901).⁵ WEINLAND, E.: Z. Biol. **69**, 1 (1919).⁶ THUNBERG, T.: Skand. Arch. Physiol. **17**, 133 (1905).⁷ JOEL, A.: Hoppe-Seylers Z. **107**, 231 (1919).⁸ COHNHEIM, O.: Hoppe-Seylers Z. **76**, 298 (1912).

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Tierart	Gewicht des einzelnen Tieres	Mittlerer stündl. O ₂ -Verbrauch pro kg Tier	Trockensubstanz	Mittlerer stündl. O ₂ -Verbrauch pro 10 g Trockensubstanz	Temperatur	Kalorien pro kg Tier und Stunde	Autor
	g	(in ccm)	%	(in ccm)	Grad		
B. Insekten:							
Bombyx mori (Seidenspinner) . . .	0,503	1400,0	25	56,0	20	6,5	BATELLI und STERN ¹
Wirbeltiere.							
VIII. Vertebraten bzw. Chordaten.							
A. Fische:							
Amphioxus lanceolatus	0,24	35,7	12,8	2,79	16		VERNON ²
Karpfen	206,0	89,7	6,6	13,59	15,4	0,42	KNAUTHE ³
Forelle	22,0	219,0	11,0	19,91			LINDSTEDT ⁴
B. Amphibien:							
Rana fusca (April)	46,0	211,0	ca. 22	10,5	20		KROGH ⁵
Rana fusca (Oktober)	35,0	108,0		5,4	20	0,5	KROGH ⁵
C. Reptilien:							
Lacerta	23,4				13,4	0,83	LEICHTENTRITT ⁶
D. Vögel:							
Huhn (hungrnd)	1500	600	20—25	21,0		2,80	H. GERHARTZ ⁷
E. Säugetiere (Grundumsatz bei ausgeschalteter Wärmeregulation)							
Maus	10	4900	25	196,0		22,8	KESTNER und PLAUT ⁸
Hund	6800	635		25,4			
Mensch	60000	200		8		0,93	

schiede im durchschnittlichen Sauerstoffverbrauch der Tiere durch die verschieden hohe Differenzierung allein nicht erklärt werden können.

Wir stellen fest, daß die Stoffwechselintensität vom Gehalt der Tiere an wasserfreiem Protoplasma abhängig ist, wie sich dies besonders deutlich bei einem Vergleich der wasserreichen Medusen mit den zum gleichen Tierkreis gehörigen Blumentieren ergibt. Wir finden fernerhin, daß die trägen Muscheln einen besonders niedrigen, die rasch beweglichen Insekten einen auffallend hohen Sauerstoffverbrauch aufweisen, und wir vermuten, daß Arbeits- und Baustoffwechsel von ausschlaggebender Bedeutung für das Niveau der Stoffwechselintensität der verschiedenen Tierarten sein müssen (s. S. 442).

Aber neben diesen Faktoren macht sich vor allem jenes Prinzip bemerkbar, das bei ganz nahverwandten, ähnlich differenzierten Lebewesen die größten Unterschiede in der Stoffwechselaktivität bedingt: Je kleiner die Einzelindividuen einer Tierart sind, um so größer ist ihre relative Stoffwechselgröße. Vergleichen

¹ BATELLI, F. u. L. STERN, Biochem. Z. **56**, 50 (1913).

² VERNON: Zitiert auf S. 380.

³ KNAUTHE, K.: Z. Fischerei **5**, 189 (1897) u. **6**, 139 (1898).

⁴ LINDSTEDT, P. H.: Z. Fischerei **14**, 193 (1914).

⁵ KROGH, H.: Skand. Arch. Physiol. **15**, 328 (1904).

⁶ LEICHTENTRITT, B.: Z. Biol. **69**, 545 (1919).

⁷ GERHARTZ, H.: Pflügers Arch. **156**, 1 (1914).

⁸ KESTNER, O., u. R. PLAUT, Abh. ab. Physiol. d. Stoffwechsels in Wintersteins Hdb. d. vgl. Physiol. **2**, 2.

wir z. B. die kleinen Protozoen mit Tieren von ähnlichem Trockensubstanzgehalt, z. B. mit den großen Quallen oder Salpen, oder vergleichen wir unter den höher organisierten Wirbellosen die kleine Ackerschnecke mit der großen Sumpfschnecke, oder gar unter den Wirbeltieren die Maus mit den größeren Warmblütern, so ergibt sich immer wieder, daß die kleinsten Arten den größten Sauerstoffverbrauch haben. So kommt es bei den primitivsten Lebewesen, bei den Protozoen, trotz ihres geringen Protoplasmagehaltes zu einer Stoffwechselintensität, wie sie etwa der Mensch aufweist, und der Sauerstoffverbrauch des trockenen Protoplasmas der Protozoen erreicht einen Wert, der zu den höchsten überhaupt beobachteten gehört.

Diese Gesetzmäßigkeit, die den Physiologen für die warmblütigen Tiere seit langem bekannt ist, kommt *im ganzen Tierreich* nicht nur bei verschiedenen großen Tieren derselben Spezies, sondern auch bei verwandten Tieren immer wieder zur Geltung.

Je kleiner das Einzelindividuum, um so größer wird nun aber die Gesamtoberfläche der Masseneinheit, und die Frage liegt daher von vornherein nahe, ob vielleicht eine konstante Beziehung zwischen *Körperoberfläche* und *Stoffwechselgröße* vorhanden ist. Würde sich bei *allen* gleichgebauten Tieren eine strenge Proportionalität dieser beiden Größen ergeben, so wäre damit noch nicht die funktionelle Abhängigkeit des Stoffwechsels von der *Oberflächen*ausdehnung erwiesen; es wäre uns aber ein Hinweis gegeben, in welcher Richtung die Erklärung für diesen merkwürdigen Zusammenhang zu suchen ist. Selbst dann aber wäre noch die Möglichkeit vorhanden, daß es sich um Übereinstimmung zweier Größen handelt, die von einer dritten abhängig sind.

Die Abhängigkeit der Stoffwechselintensität von Größe und Masse der Einzelindividuen ist eins der wichtigsten Grundprinzipien der gesamten Tierorganisation.

Es erscheint uns zwar zunächst ohne weiteres verständlich, daß z. B. die kleinen Protozoen wegen der relativ großen Oberfläche, durch die sie mit der Außenwelt in Beziehung treten, einen relativ höheren Umsatz haben als große Tiere; aber es ist doch besonders bemerkenswert, daß unabhängig von der Organisationshöhe der Tiere die am Protoplasma sich abspielenden Lebensprozesse quantitativ so außerordentlich verschieden sind. Die Vitalität des Protoplasmas ist also nicht als etwas Absolutes begrenzt, sondern ändert sich in stetiger Harmonie mit der Gesamtorganisation.

RUBNER¹ nimmt in seinen älteren Arbeiten an, daß eine Beziehung zwischen Stoffwechsel und Körperoberfläche nur bei den Warmblütern besteht. Bei diesen ist nach Ansicht des genannten Forschers die Gesamtenergieproduktion der Körperoberfläche direkt proportional, und zwar deshalb, weil „für eine bestimmte Anzahl Quadratzentimeter jeweils die gleiche Anzahl von Wärmeeinheiten abgegeben wird“, die bei Tieren mit konstanter Körpertemperatur ersetzt werden müssen. „Große und kleine Hunde zersetzen nicht deswegen verschiedene Mengen von Nahrungsstoffen, weil ihre Zellen bestimmte Verschiedenheiten der Organisation haben, sondern deshalb, weil die von der Haut ausgehenden, durch die Abkühlung bedingten Impulse die Zellen zur Tätigkeit anregen.“ Die relative Stoffwechselgröße muß also bei kleineren Tieren entsprechend dem Quotienten $\frac{\text{Körperoberfläche}}{\text{Körpervolumen}}$ höher sein als bei größeren. RUBNER bestimmte den Umsatz von verschiedenen gleich fetten, kurzhhaarigen Hunden, deren Körpergewicht zwischen 3 und 30 kg schwankte. Der Umsatz war bei den kleinsten Tieren pro

¹ RUBNER, M.: Z. Biol. **19**, 535 (1883). — Betreffe Oberflächengesetz s. KESTNER: Verh. d. Ges. f. Verd. u. Stoffwechselkrankh., 5. Tagung. Wien 1925. — Siehe ferner HANS FRIEDENTHAL: Z. allg. Physiol. **16**, 563. 1914.

Gewichtseinheit $2\frac{1}{2}$ mal höher als bei den größten; dagegen war er, auf Oberflächeneinheit berechnet, bei allen Hunden nur wenig verschieden.

Aus der RUBNERSchen Lehre ergab sich die Konsequenz, daß die Calorienproduktion pro Quadratmeter Körperoberfläche bei allen warmblütigen Tieren eine annähernd konstante Größe darstellen mußte. Dieser Forscher fand auch tatsächlich bei verschiedenen Säugetieren und Vögeln Umsatzwerte, die, auf Oberflächeneinheit berechnet, einigermaßen übereinstimmten (siehe Tab.).

Schon 1848 hatte der Zoologe C. BERGMANN¹ darauf aufmerksam gemacht, daß die Größe der Energieproduktion bei verschieden großen Tieren durch die Wärmeabgabe von ihrer Körperoberfläche bestimmt sei. Er brachte auch die Tatsache, daß die großen Säugetiere in kalten Klimaten und im gut abkühlenden Wasser relativ zahlreich vertreten sind, mit der Ökonomie des Wärmehaushaltes in Zusammenhang. Für die kleineren Tiere, die „mehr Wärme bilden müßten, um warm zu bleiben“, seien die Lebensbedingungen in kalten Gegenden ungünstiger als für die großen Warmblüter.

Tierart	Calorienproduktion pro 1 qm Oberfläche
Schwein.	1087
Hund.	1039
Kaninchen . . .	917
Gans	967
Huhn.	943
Maus	1188

Viele ältere und neuere Forscher, unter anderen REGNAULT² und REISET³, GAVARRET⁴, RAMEAUX⁵, VIERORDT⁵, LIEBERMEISTER und IMMERMAN⁶ haben die Abhängigkeit der Energieproduktion von der Ausdehnung der Körperoberfläche vor RUBNER betont. Aber erst dieser Forscher prüfte die Gültigkeit des Oberflächenprinzips an einem größeren Tiermaterial, wobei sich die oben erwähnten Befunde ergaben.

Wenn auch der Umsatz pro Flächeneinheit bei Tieren verschiedener Gattung eine größere Konstanz aufweist als bei einer Berechnung auf Gewichtseinheit, so ist doch nicht zu verkennen, daß das RUBNERSche Oberflächengesetz auch für die homoiothermen Tiere nur innerhalb gewisser Grenzen gilt. Nach RUBNER beträgt die Energieproduktion bei den verschiedenen Warmblütern ca. 1000 Cal pro Quadratmeter. Demgegenüber findet aber neuerdings GROEBBELS⁷ bei kleinen Vögeln ganz erhebliche Abweichungen. Nach seinen Untersuchungen beträgt der Umsatz des Kanarienvogels 2600 Cal und derjenige des Rotkehlchens 3000 Cal pro Quadratmeter und Stunde. Nach PÜTTER⁸ weichen auch die auf Flächeneinheit berechneten Umsatzzahlen mit zunehmender Größe der Tierarten mehr und mehr von den RUBNERSchen Werten ab (siehe Tab. 2).

Hier sei auch noch auf die Verschiedenheit des auf die Oberflächeneinheit berechneten menschlichen Stoffwechsels je nach dem Lebensalter hingewiesen (Lit. s. b. GRAFE⁹).

Aber nicht nur die Allgemeingültigkeit des Oberflächengesetzes für die homoiothermen Tiere, sondern vor allen Dingen die theoretische Erklärung von RUBNER wurde von vielen Forschern bestritten.

Schon 1888 wies von HOESSLIN¹⁰ darauf hin, daß der Umsatz von den äußeren Temperaturverhältnissen bis zu einem gewissen Grade unabhängig ist, und daß der Organismus auf veränderte Wärmeabgabebedingungen mit sekundären Schutzreaktionen antwortet; der Organismus zeige die Tendenz, die Wärmeabgabe

¹ BERGMANN, C.: Über die Verhältnisse der Wärmeökonomie der Tiere zu ihrer Größe. Göttingen 1848.

² REGNAULT u. REISET, Ann. Chim. et Physique, T. XXVI, 473, 514.

³ GAVARRET, Physique méd. Paris 1855.

⁴ RAMEAUX: Mém. couronnés et Mém. des savants étrangers publ. par l'Académie belge 29 (1858); zitiert nach PFAUNDLER.

⁵ VIERORDT: Physiol. d. Kindesalters.

⁶ LIEBERMEISTER, Handb. d. Pathol. d. Fiebers. Leipzig 1875.

⁷ GROEBBELS, F.: Z. Biol. 70, 477 (1919).

⁸ PÜTTER, A.: Z. allg. Physiol. 12, 125 (1911).

⁹ GRAFE, E.: Erg. Physiol. 21 II, 28 (1923).

¹⁰ v. HOESSLIN, H.: Arch. Anat. u. Physiol., Physiol. Abtlg. 1888, 323.

Tabelle 2.

	Gewicht in kg	Oberfläche in qm	Sauerstoffverbrauch pro kg u. Std. in g	qm u. Std. in g	Brutto- calorien pro qm und Tag	Bemerkungen
Meerschweinchen	0,445	0,055	1,416	10,7	850	
Kaninchen . . .	4,14	0,247	0,797	12,4	980	
Ratte	0,0805	0,0177	3,180	13,3	1050	
Maus	0,019	0,0068	7,60	19,8	1560	
Katze	2,75	0,19	1,356	18,4	1460	
Schaf	66	1,62	0,59	20,8	1650	
Mensch	60	1,46	0,52	19,0	1500	
Schwein	135	2,5	0,391	19,6	1550	
Rind	650	6,8	0,313	27,5	2200	
Hund	6,5	0,333	1,580	28,5	2250	
Nashorn	275	4,05	0,538	36,4	2900	
Seelöwe	110	2,2	0,930	42,8	3400	
Walroß	450	5,6	0,982	44,3	3500	} Umsatz aus Fut- termengen berech- net.
Elefant	3500	21,0	0,367	61,2	5030	
Kamel	400	5,2	0,920	71,0	5650	

konstant zu halten, da die Größe der Energieproduktion begrenzt und in der gesamten Organisation des Tierkörpers verankert sei. Die in den Polargegenden lebenden Tiere sollen daher eine ganz ähnliche Energieproduktion (pro Quadratmeter Körperoberfläche) aufweisen wie die Bewohner der heißen Zonen.

Ein weiterer Einwand gegen die RUBNERSche Erklärung des Oberflächengesetzes ist auch in der Tatsache gegeben, daß die Stoffwechselintensität bei künstlich poikilotherm gemachten Warmblütern unverändert bleibt (s. KESTNER, PLAUT, Zus. Darst. 1).

HOESSLIN hat als erster fernerhin darauf aufmerksam gemacht, daß der Umsatz auch bei den kaltblütigen Tieren der $\frac{2}{3}$ Potenz¹ ihres Gewichtes und der Körperoberfläche proportional ist, eine Tatsache, die seiner eigenen Theorie (siehe S. 386) durchaus entspricht, aber mit der RUBNERSchen Auslegung nicht in Einklang zu bringen ist.

Für den Warmblüter ist uns die RUBNERSche Auslegung ja ohne weiteres verständlich; die Aufrechterhaltung einer gegen die Außentemperatur erhöhten Eigentemperatur erfordert eine um so höhere Calorienproduktion, je größer die abkühlende Oberfläche ist. Beim Kaltblüter wird naturgemäß die Wärmeabgabe ebenfalls mit der Vergrößerung der relativen Oberfläche vermehrt, aber eine schnellere Abkühlung wirkt entsprechend dem Temperatugesetz auf den Stoffwechsel im umgekehrten Sinne.

Nur an wenigen Arten poikilothermer Tiere sind die Beziehungen zwischen Stoffwechsel und Oberfläche untersucht worden. WEINLAND² hat den Sauerstoffverbrauch von Teichmuscheln verschiedener Größe bestimmt und gefunden, daß die relativen Umsätze in gleichem Verhältnis ansteigen wie die Oberflächen.

Gewicht der Muscheln mit Schale g	Effektive Oberfläche (G ^{2/3})	O ₂ -Verbrauch pro Tier und 24 Std. mg	Relative ³ Oberfläche	Relative ³ Umsatzgröße
100,0	21,54	9,23	1,0	1,0
135,0	26,32	9,11	1,2	1,0
205,0	34,77	15,13	1,6	1,6
260,0	40,7	17,94	1,9	1,9
275,0	42,29	16,34	1,96	1,8

¹ Die Beziehung zwischen Körperoberfläche und Gewicht ergibt sich aus der MEHRschen Formel: $O = K \sqrt[3]{G^2}$, in der K eine für die einzelnen Tierarten charakteristische Konstante bedeutet. Diese Gleichung basiert auf der mathematischen Beziehung zwischen Oberfläche und Volumen. Bei gleichgebauten Tieren sind alle entsprechenden Flächengrößen, u. a. auch die Querschnittsfläche der $\frac{2}{3}$ Potenz des Gewichtes proportional.

² WEINLAND, E.: Z. Biol. 69, 1 (1918).

³ Siehe Anmerkung 1 auf S. 385.

Auch bei Fischen tritt das Oberflächenprinzip deutlich hervor, wie sich aus folgender Zusammenfassung ergibt:

Tierart	Gewicht bzw. Länge der Tiere	O ₂ -Verbrauch pro Tier und Std. in mg	Verhältnis ¹		
			der Massen	der Oberflächen	des O ₂ -Ver- brauchs
Liliastes chromis nach PÜTTER ²	18 cm	0,12	1	1	1
	39,2 cm	0,60	10,1	4,68	5,0
	74 cm	2,60	70,0	17,0	21,6
Corpaena nach PÜTTER ³ .	18 g	7,05	1	1	1
	570 g	64,00	32,0	10,1	9,1
		Calorien pro Tier und 24 Std. 16°			
Karpfen nach KNAUTHE ⁴ .	12,2 g	0,298	1	1	1
	241,0	2,506	19,7	7,3	8,4
	573,0	4,354	46,0	13,0	14,6
	1217,0	6,328	99,7	21,5	21,3
Schleien nach LINDSTEDT ⁵	8,4	0,1092	1	1	1
	33,2	0,2822	3,95	2,50	2,59
	129,7	0,8043	15,4	6,20	7,34

Wenn man jedoch Kaltblüter verschiedener Arten vergleicht, bleibt das Verhältnis zwischen Umsatz und Körperoberfläche nicht konstant. So ergibt sich z. B., für die von KREHL und SOETBEER⁶ untersuchten Reptilien und Amphibien, daß die ungeheuren Unterschiede in der relativen Stoffwechselgröße bei einer Berechnung der Calorienproduktion auf Flächeneinheit zwar sehr stark vermindert werden; die Umsatzwerte weichen dann aber immer noch um ca. 30% voneinander ab, während sie auf Masseneinheit berechnet um 250% verschieden sind. Es darf ganz allgemein festgestellt werden, daß man für die Calorienproduktion pro Flächeneinheit bei den Kaltblütern größere Unterschiede findet als bei den Warmblütern, wenn man Tiere verschiedener Arten untersucht; dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß die Warmblüter in ihrer äußeren Form und auch in bezug auf ihre inneren Organe viel einheitlicher gebaut sind als nahverwandte poikilotherme Tiere. Daß aber die „Oberflächenrechnung“ wenigstens bei Kaltblütern derselben Spezies einen „rechnerischen“ Zusammenhang ergibt, hat RUBNER⁷ selbst betont. Diese „rechnerische“ Beziehung besteht vielleicht darin, daß die Stoffaustauschflächen nur bei poikilothermen Tieren derselben Art in gleichem Verhältnis wie die äußeren Oberflächen anwachsen (s. weiter unten).

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, die merkwürdige Abhängigkeit des Stoffwechsels von der Körperoberfläche bzw. ganz allgemein von der effektiven Flächengröße G^3 durch Beziehungen zu erklären, die auch für die poikilothermen Tiere maßgebend sind.

VOIT⁸, der die Gültigkeit der Flächenregel an den von KREHL und SOETBEER¹ untersuchten kaltblütigen Wirbeltieren rechnerisch nachwies und damit die oben

¹ Für jede Gruppe sind Maße, Oberfläche und O₂-Verbrauch bei den jeweils kleinsten Tieren willkürlich gleich 1 gesetzt und die entsprechenden Werte bei den größeren Tieren auf diese Grundzahl bezogen.

² PÜTTER, A.: Vgl. *Physiol.* Jena 1911.

³ PÜTTER, A.: Vgl. *Physiol.* Jena 1911.

⁴ KNAUTHE, K.: *Z. Fischerei* 5, 189 (1897).

⁵ LINDSTEDT, J.: *Z. Fischerei* 14, 193 (1914).

⁶ KREHL u. SOETBEER: *Pflügers Arch.* 77, 611 (1899).

⁷ RUBNER, M.: *Biochem. Z.* 148, 268 (1924).

⁸ VOIT, E.: *Z. Biol.* 41, 113 (1901).

erwähnten Befunde von HOESSLIN bestätigte, glaubte, daß die Größe der Energieproduktion durch die Gesamtheit aller von der Außenwelt auf die Oberfläche einwirkenden Reize bestimmt würde.

WEINLAND¹ nahm an, daß die Intensität des Stoffwechsels von der Ausdehnung der freien, aktiven Oberfläche abhängig wäre, von der Summe aller Stoffaustauschflächen einschließlich derjenigen der inneren Organe.

Nach PFAUNDLER² ist das Bestimmende weder die äußere Körperoberfläche noch die Schleimhautoberfläche, sondern eher die gesamte Assimilationsfläche, d. h. die Oberfläche aller am Stoffwechsel teilnehmenden Elemente, wobei die Struktur des Protoplasmas selbst als Flächensystem zu betrachten ist. Die Gültigkeit des Oberflächengesetzes für den wachsenden Organismus ist nach Meinung des genannten Autors vielleicht darauf zurückzuführen, daß das Verhältnis des Protoplasmas zum Paraplasma³ bei der Zellvermehrung im Sinne einer Flächenfunktion vermindert wird. Bei einer schematischen Betrachtung läßt sich dieses Verhältnis jedenfalls als eine „unreine“ Flächenfunktion darstellen.

Von HOESSLIN⁴ bringt die „scheinbare“ Abhängigkeit des Umsatzes von der Oberfläche⁵ mit der Tatsache im Zusammenhang, daß die Funktionsgröße der inneren Organe, insbesondere die des Herzens, proportional dem Querschnitt und der Oberfläche, nicht aber dem Körpergewicht entsprechend anwachsen. Die Größe der maximalen Arbeit der einzelnen Organe wie des Gesamtorganismus darf sich nach Ansicht des genannten Forschers nur als Funktion des Querschnitts, also nur im Sinne einer Flächenfunktion verändern, wenn die verschiedenen großen Tiere im Kampf ums Dasein konkurrenzfähig bleiben sollen. Der innere Grund dieser merkwürdigen Beziehung zwischen Stoffwechsel und Körperoberfläche würde demnach im Darwinschen Prinzip zu erblicken sein.

Wenn auch die Überlegungen v. HOESSLINS manche Einwendungen theoretischer Art zulassen, so erscheint es in diesem Zusammenhange doch besonders interessant, daß tatsächlich die Massen der inneren Organe von kleineren Tieren einen viel größeren prozentualen Anteil am Körpergewicht haben als diejenigen von größeren Individuen der gleichen Art. In Versuchen von KESTNER und PLAUT⁶ an Hunden, deren Körpergewicht um das Zehnfache, deren Oberfläche um das Fünffache verschieden waren, ergab sich, daß die Gewichte der inneren Organe in ähnlichem Verhältnis zueinander standen wie die Hautoberflächen der Tiere.

	Körpergewicht	Oberfläche	Herz	Nieren	Leber	Lungen	Darmtrakt
Hund 1 . .	3,3 kg	0,215 qm	37,0	23,8	147	41	284 g
Hund 2 . .	32 kg	1,058 qm	237	118	586	198	1190 g
Hund 1 zu Hund 2 .	1 : 9,7	1 : 5	1 : 6,4	1 : 5	1 : 4	1 : 4,8	1 : 4,2

Ferner haben G. DREYER und W. RAY⁷ festgestellt, daß die Blutmengen verschieden großer Tiere nicht ihren Gewichten, sondern ihren Körperoberflächen

¹ WEINLAND, E.: Z. Biol. **69**, 1 (1919).

² PFAUNDLER, M.: Pflügers Arch. **188**, 273 (1921).

³ Unter Paraplasma werden hierbei im Sinne FRIEDENTHALS und KASSOWITZ die wenig atmenden reizfesten Differenzierungsprodukte der Körpersubstanz verstanden (siehe PFAUNDLER).

⁴ v. HOESSLIN, H.: Arch. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtlg. **1888**, 323.

⁵ Diese ist der $\frac{1}{2}$ -Potenz des Körpergewichtes unter der Bedingung proportional, daß das spezifische Gewicht gleich bleibt. Bei ähnlich gebauten Tieren verschiedener Größen ist sie auch deren Oberfläche proportional.

⁶ KESTNER u. PLAUT: Zus. Darst. **1**.

⁷ DREYER, G., u. W. RAY: Philosoph. Trans. of the Roy. Soc. of London Ser. B, V. **201**, 133 ff.

proportional sind. Man könnte natürlich annehmen, daß die inneren Organe und der blutbildende Apparat sich auf die Größe der Wärmeabgabe eingestellt haben. Aber auch bei kaltblütigen Tieren, und zwar an Holothurien, konnte von COHNHEIM¹ festgestellt werden, daß die Gewichte der inneren Organe in gleichem Verhältnis zueinander stehen wie die $\frac{2}{3}$ -Potenzen der Körpergewichte.

	Gewicht	$G^{\frac{2}{3}}$ (effektive Flächen- größe)	Wasser- lungen- und Darm- gewicht	Gaswechsel
a) 3 große Holothurien von je	210	35,3	10,7	0,049 g CO ₂ pro 48 Stdn.
b) 7 kleine Holothurien von durchschn. je	73	17,4	5,0	0,026 g CO ₂ pro 48 Stdn.
b : a	1 : 2,9	1 : 2	1 : 2,1	1 : 1,9

PÜTTER² glaubt, daß die Größe des Umsatzes durch die Ausdehnung der Sauerstoff aufnehmenden Fläche bestimmt werde. Er fand nämlich, daß bei homologen Organen eine große Gleichartigkeit der Leistung besteht, wenn man diese zur aktiven Fläche in Beziehung setzt. So ergeben sich z. B. für die sekretorischen Leistungen der Nieren verschiedener Tiere konstante Werte, sofern man die Flüssigkeitsabsonderung auf die Einheit der aktiven Nierenoberfläche berechnet, während die Harnmengen, auf Nierengewicht bezogen, um das Zweieinhalbfache verschieden sind.

	Nieren- gewicht g	Nierenfläche qm	Harnmenge in ccm	Harnmenge pro kg/Std.	Harnmenge pro qm/Std.
Mensch . .	300	7,8	1600	220	8,33
Schaf . . .	100	3,5	700	292	8,48
Rind . . .	1000	39,3	8000	334	8,60
Säugling . .	24	1,44	300	520	8,70

Hier handelt es sich also zunächst nur um einen Vergleich der Flüssigkeitssekretion; wegen der verschiedenen Zusammensetzung des Harns sind natürlich Rückschlüsse auf die Arbeitsleistung der Niere nicht ohne weiteres möglich.

PÜTTER kommt nach weiteren ähnlichen Berechnungen ganz allgemein zu dem Ergebnis, daß die Leistungen der Organe durch die Ausdehnung der aktiven Oberflächen bestimmt sind. Nach obiger Auffassung müßte auch der Sauerstoffverbrauch bei den verschiedenen Organismen von der Größe ihrer Respirationsfläche abhängig sein. Tatsächlich ergibt sich aus den Berechnungen des genannten Forschers, daß die Unterschiede, die für die Energieproduktion pro qm Körperoberfläche bei einzelnen warmblütigen Tieren nach seinen eigenen Befunden (s. S. 384, Tab. 2) bestehen, jeweils der „relativen Lungengröße“ entsprechen.

	Sauerstoffver- brauch kg/Std.	Bruttocalorien pro qm/24 Std.	Relative Lungengröße ³
Meerschweinchen .	1,416	850	4,1
Kaninchen	0,797	980	5,8
Mensch	0,52	1500	7,4
Hund	1,58	2250	11,0

¹ COHNHEIM, O.: Hoppe-Seylers Z. 33, 9 (1901). Siehe dazu KESTNER u. PLAUT: Zts. Darst. 1.

² PÜTTER, A.: Z. allg. Physiol. 12, 125 (1911). Siehe ferner Vergl. Physiol. Jena 1911.

³ Als relative Lungengröße bezeichnet PÜTTER den Wert $\frac{\text{Lungenoberfläche}}{\text{Körpergewicht}}$

PÜTTERS Auffassung, „daß die Intensität des Sauerstoffverbrauchs pro qm der aktiven Lungenfläche in erster Annäherung als ein konstanter Wert betrachtet werden darf“, gilt natürlich auch für die niederen Tiere. In jenen Fällen, in denen die Lungenoberflächen den Körperoberflächen proportional sind, würden die Umsätze auch den Körperoberflächen entsprechen. Dies könnte z. B. für verschieden große poikilotherme Tiere der gleichen Art gelten (s. S. 384ff). Bei Tieren verschiedener Gattungen sind die Umsätze nicht mehr den Körperoberflächen, wohl aber den Atemflächen proportional:

	Gewicht	O ₂ -Verbrauch	Verhältnis			
			der Gewichte	der Oberflächen	der Atemflächen	des O ₂ -Verbrauchs
Palaemon . .	0,95 g	0,65 mg	1	1	1	1
Galathea . .	21,5 g	7,90 mg	22,7	8	11,6	12,2

Besonders interessante Verhältnisse bieten die Insekten dar, bei denen die Gesamtoberfläche der Tracheen nicht der äußeren Oberfläche, sondern dem Körpergewicht proportional sein soll. Tatsächlich fand ja SLOWTZOFF, daß der Umsatz von Ameise und Mistkäfer pro Masseneinheit gleich intensiv ist, während er bei der Ameise, falls die Atemflächen den Oberflächen proportional wären, entsprechend der Auffassung PÜTTERS 5mal höher sein müßte. Über die Deutung dieses Befundes siehe auch S. 442.

Besonders einfache Verhältnisse zur Prüfung der PÜTTERSchen Ansicht sollte man bei allen jungen Tieren erwarten, die kein zentralisiertes Atmungssystem haben, deren Atemfläche vielmehr mit der äußeren Oberfläche identisch ist, wie z. B. bei den Cölenteraten und Protozoen. VERNON¹ hat ja für die verschiedensten niederen Wassertiere, insbesondere auch für Cölenteraten festgestellt, daß die kleinsten Exemplare den größten Umsatz pro Gewichtseinheit aufweisen. Bei genauerer Durchrechnung seiner Resultate zeigt sich jedoch, daß der Umsatz nicht immer in gleichem Maße wie die effektive Flächengröße wächst; bei *Cararina* ist der Sauerstoffverbrauch bis zu einem gewissen Grade der Masse, also der 3. Potenz der Lineardimensionen proportional, während er bei größeren Exemplaren von *Cestus veneris* in einem noch geringerem Maße zunimmt, als dem Verhältnis der Oberflächen bzw. den Quadraten der Lineardimensionen entspricht.

Tierart	Gewicht g	O ₂ -Verbrauch pro Tier in mg	Verhältnis		
			der Massen	der Oberflächen	des O ₂ -Verbrauchs
<i>Cararina</i> hast. . .	15,2	0,134	1	1	1
	30,2	0,302	1,99	1,58	2,26
	54,7	0,427	3,60	2,35	3,19
<i>Beroe ovata</i> ² . . .	5,2	0,053	1	1	1
	10,6	0,087	2,04	1,61	1,64
	38,3	0,221	7,37	3,78	3,97
<i>Cestus veneris</i> . .	40,8	0,253	1	1	1
	61,7	0,290	1,51	1,32	1,15
	123,6	0,408	3,03	2,09	1,61

¹ VERNON, H. M.: J. of Physiol. **19**, 18 (1895).

² Ebenso wie bei *Beroe* ist der O₂-Verbrauch nach den Untersuchungen von McCLENDON auch bei der kleinen Meduse *Cassiopea xamachana* der Oberfläche proportional. J. of biol. Chem. **32**, 275 (1917).

Im Stoffwechsel sind die verschiedenartigsten chemischen und physikalischen Vorgänge ineinander gekoppelt¹. Bei den chemischen Prozessen handelt es sich vielfach um lange Reaktionsfolgen anaerober und aerober Prozesse, bei den physikalischen um Vorgänge, die wir im einzelnen und in ihrem Zusammenwirken noch gar nicht übersehen können. Die Geschwindigkeit des gesamten Reaktionsablaufs ist nun nach PÜTTER durch jenen Teilvorgang bestimmt, der mit der geringsten Geschwindigkeit verläuft. Dieser „langsamste“ Prozeß könnte z. B. ein physikalischer Vorgang sein, der mit der Sauerstoffresorption zusammenhängt, oder irgend ein bestimmter Oxydationsvorgang, oder eine anaerobe Reaktion.

PÜTTER glaubt nun, daß bei den Warmblütern, bei Fischen, Krebsen und Lungenschnecken die Sauerstoffresorption der langsamste Prozeß sei, und daß infolgedessen bei diesen der Umsatz durch die Ausdehnung der respirierenden Oberfläche bestimmt sei. Bei Tunicaten, Cölenteraten und Protozoen soll diese Voraussetzung nicht zutreffen. PÜTTER denkt bei diesen letztgenannten Tieren an die Möglichkeit, daß die Nährstoffresorption derjenige Vorgang sei, der nach dem Prinzip des langsamsten Prozesses die Höhe des Umsatzes begrenzt.

Die Ansichten PÜTTERS haben eine eingehende Kritik durch WINTERSTEIN² erfahren. Dieser Forscher betont, daß die Höhe des Umsatzes vielleicht von der *Leistungsfähigkeit* des Atmungsapparates, nicht aber einfach von der Größe der Respirationsoberfläche abhängig sein könnte. Wenn die PÜTTERsche Auffassung richtig wäre, müßte bei entsprechend gesteigertem Sauerstoffpartialdruck der Kaltblüter zum Warmblüter werden. Wie sehr der Umsatz beim homoiothermen Tier von ganz andersartigen Einflüssen abhängig ist als von der Größe der Atemfläche, zeigen am besten die Verhältnisse während des Winterschlafes, wobei der Umsatz trotz gleichbleibender Atemfläche auf einen Bruchteil absinken kann. Die Überlegungen WINTERSTEINS gelten ebenfalls für alle Wirbellosen mit differenzierten Respirationsorganen; denn auch bei diesen kann der O₂-Verbrauch durch Erhöhung des Partialdruckes nicht wesentlich oder gar nicht gesteigert werden.

Wenn also auch zugegeben werden mag, daß Umsatz und Respirationsfläche bei verschiedenen Tieren in konstantem Verhältnis stehen, so geht daraus noch nicht hervor, daß der Sauerstoffverbrauch von der Ausdehnung der Lungen- oder Kiemenoberfläche *allein* funktionell abhängig ist.

Es ist in diesem Zusammenhange interessant, auch die Verhältnisse bei der Entwicklung zu berücksichtigen. Wie schon erwähnt, gilt das Oberflächenprinzip selbst bei nahverwandten Arten kaltblütiger Tiere nur innerhalb weiter Grenzen, und man darf dies zum Teil vielleicht auf die verschieden hohe Differenzierung der am Stoffwechsel beteiligten Assimilations- und Austauschflächen zurückführen.

Während der Entwicklung des Hühnerembryos steigt die Kohlensäureproduktion nach den allerersten stürmischen Entwicklungsphasen vom 10. Tage ab bis zum Ausschlüpfen des Hühnchens in gleichem Maße an wie das Gewicht des Embryos (s. Abb. 38, S. 463).

Auch bei wachsenden Froschlarven bleibt nach GROEBBELS³ der Sauerstoffverbrauch pro Gewichtseinheit während einer 8wöchigen Entwicklungsperiode konstant. Die Umwandlung zum Frosch bedingt dann einen starken Anstieg, der durch die veränderte Organisation des ganzen Tieres hinreichend erklärt sein dürfte.

Während des weiteren Wachstums des entwickelten jugendlichen Organismus kommt dann vielfach auch bei Kaltblütern die Flächenregel zur Geltung, wie sich

¹ EMMES, G. u. H. JOST: Hoppe-Seylers Z. **165**, 224 (1927).

² WINTERSTEIN, H.: Hdb. d. vergl. Physiol. **1**, II, 262 (1921).

³ GROEBBELS, E.: Pflügers Arch. **208**, 718 (1925).

dies z. B. aus den umfassenden Untersuchungsreihen an Fischen von KNAUTH und LINSTEDT (s. S. 456) ergibt.

Während der Entwicklung wirkt nach KESTNER und PLAUT (s. Zus. Darst. 1) der durch Verkleinerung der relativen Oberfläche bedingten Umsatzverminderung die zunehmende Differenzierung entgegen, so daß mit dem Größerwerden der Tiere der Stoffwechsel des Protoplasmas auf gleicher Höhe bleibt. Die auffallende Proportionalität zwischen Maßzunahme und Umsatzsteigerung während der Entwicklung führt uns aber zu weiteren Überlegungen.

Nach PÜTTER¹ würde eine strenge geometrische Ähnlichkeit der Organe erfordern, daß alle Dimensionen gleichmäßig zunehmen, daß z. B. von 2 Lungen die größere auch entsprechend größere Alveolen hätte; nur dann würde die aktive Oberfläche als Funktion der $2/3$ Potenz der Masse zunehmen.

Die Vergrößerung der einzelnen Organe wie des Gesamtorganismus erfolgt nun beim Wachstum in erster Linie durch Zellvermehrung, weniger durch Massenzunahme der gebildeten Zellen. Mit den Zellen werden aber auch die Elementargebilde der Organe, die Alveolen, Kiemenspalten, Tracheen und Drüsenschläuche usw. vermehrt, so daß von einem gewissen Entwicklungsstadium ab — nachdem die primitive Formenbildung vollendet ist — zu erwarten wäre, daß die aktiven Oberflächen der Organe in gleichem Maße wie deren Gewichte zunehmen. Vielleicht ist es darauf zurückzuführen, daß die relative Stoffwechselintensität des sich entwickelnden Embryos konstant bleibt². Dies gilt natürlich nur für Perioden raschen Wachstums. Sind diese vorüber, so treten naturgemäß andere Einflüsse in den Vordergrund. (Vgl. z. B. das Wachstum der Fische.)

Die aktive Oberfläche von ausgebildeten Organen ist gemäß den PÜTTERschen Überlegungen zu einem gewissen Grade dem Gewicht direkt proportional. 1 g Lungengewebe eines großen Hundes hat eine ebenso große Respirationsfläche wie 1 g Lungengewebe eines kleineren Hundes. Die Assimilationsflächen verschieden großer Tiere würden also jeweils dem Gewicht ihrer am Stoffwechsel beteiligten Organe entsprechen.

Nun sind aber die Organe kleinerer Tiere zu einem wesentlich größeren Prozentsatz am Körpergewicht beteiligt als die Organe größerer Tiere. Vielleicht werden weitere Untersuchungen ähnliche Ergebnisse aufweisen wie die auf S. 386 ff. erörterten, aus denen hervorging, daß die Gewichte der inneren Organe verschieden großer, kalt- und warmblütiger Tiere sich zueinander verhalten wie die Körperoberflächen. Demnach steht die Stoffwechselintensität der ausgewachsenen Tiere nicht nur in bestimmtem Verhältnis zu ihrer Körperoberfläche, sondern auch in ganz ähnlicher Beziehung zur stoffwechselaktiven Oberfläche aller Organe. Nehmen wir nun mit PÜTTER an, daß die Funktionsgröße der Organe durch die Ausdehnung ihrer aktiven Oberfläche bestimmt ist, so würde sich ergeben, daß die Stoffwechselgröße des Gesamtorganismus bis in die Einzelgebilde der Organe festgelegt ist.

Die bei allen Tieren hervortretende innige Beziehung zwischen Stoffwechselgröße und Oberflächen scheint demnach ein Grundprinzip der phylogenetischen Entwicklung zu sein. Auf tieferen Entwicklungsstufen ist der Stoffwechsel in hohem Maße von den äußeren Bedingungen abhängig und folgt dabei einfachen physikalischen Gesetzen. Bei den primitivsten Lebewesen war er wohl ursprünglich nur durch die äußere Oberfläche und die Milieubedingungen in seiner Größe

¹ PÜTTER, A.: Z. allg. Physiol. **12**, 125 (1911).

² Der Umstand, daß der Stoffwechsel unter diesen Verhältnissen trotz Verkleinerung der relativen Oberfläche nicht abnimmt, könnte aber auch vielleicht darauf zurückzuführen sein, daß in diesen Wachstumsstadien ein besonderer Energiebetrag für Entwicklungsarbeit aufzubringen ist.

estimmt. Mit der Differenzierung der *Assimilationsflächen* veränderte sich auch der *Umsatz* der Organismen, beide blieben aber immer in einem organisch bedingten wechselseitigen Zusammenhang. Bedürfnis und Leistung der Organismen sind dadurch bestimmt, und ein letzter Ausdruck dieser Beziehung ist auch die Größe der Wärmeabgabe beim Warmblüter. Nicht nur die Oberflächenausdehnung, sondern auch die Energieproduktion sind in der Gesamtorganisation festgelegt. Treffend betont WINTERSTEIN¹ das Entwicklungsprinzip bei Gelegenheit einer Kritik der PÜTTERSCHEN Auffassung: „Nicht die Größe der Atmungsflächen bedingt die Intensität des Stoffwechsels der höheren Tiere, sondern beide haben sich gemeinsam entwickelt in dem harmonischen Zusammenhang, der alle Teile des Organismus auszeichnet.“ Nach diesen Überlegungen scheint es verständlich, daß bei allen tierischen Lebewesen ein gewisser Zusammenhang zwischen Flächenentwicklung und Stoffwechselintensität wohl zu erkennen ist, daß aber eine strenge Proportionalität mit einer bestimmten äußeren oder inneren Oberfläche vielfach nicht besteht.

Da der Leistungszuwachs bei den verschiedenen Tieren von der Größe des Ruheumsatzes bis zu einem gewissen Grade abhängig ist, muß sich auch die Höhe der maximalen Arbeit im allgemeinen mit der Flächengröße verändern. Besondere Verhältnisse aber liegen bei den Vögeln vor. H. v. HÖSSLIN² hat darauf aufmerksam gemacht, daß die Größe der wirklich flugtüchtigen Vögel durch die maximale Flugarbeit, die bei einem bestimmten Körpergewicht zu leisten ist, begrenzt sei. Denn der Energieaufwand für Flugarbeit ändert sich nicht mit der Körperoberfläche, sondern mit dem Gewicht. Die Folge ist nun nach v. HÖSSLIN nicht die, daß die größeren Vögel einen Stoffumsatz haben, der wesentlich höher ist als ihrer Körperoberfläche entspricht, sondern die, daß nur jene Flugvögel wirklich daseinsfähig sind, die das Gewicht eines mittelgroßen Säugetieres haben, während die größeren nicht mehr nach Art der Vögel leben, und daß endlich die weitaus größte Zahl der wirklich flugtüchtigen Vögel zu den kleinsten Formen warmblütiger Wirbeltiere gehört.

Ein Vogel von der Masse des Menschen wäre nicht daseins- und entwicklungsfähig, weil er einen wesentlich größeren Stoffumsatz haben müßte, als sich aus der $2\frac{2}{3}$ Potenz des Gewichtes ergibt. Zum Flug des Menschen war hiernach erst die neuere Entwicklung der Technik erforderlich, die es gestattet Maschinen zu bauen, deren Leistungsfähigkeit auf die Gewichtseinheit bezogen besonders groß ist und dem Gewicht proportional gesteigert werden kann.

2. Die Abhängigkeit des Stoffwechsels von äußeren Faktoren.

Wie aus dem Voranstehenden hervorgeht, ist die Größe der Energieproduktion des Tierkörpers in seiner gesamten Organisation dadurch festgelegt, daß die aktiven Oberflächen, an denen sich die Teilvorgänge des Stoffwechsels, wie Sauerstoff- und Nahrungsaufnahme, und die Assimilations- und Dissimilationsprozesse abspielen, den Bedürfnissen des Organismus bei bestimmten Milieubedingungen entsprechen.

Werden diese äußeren Bedingungen aber verändert, so ändert sich auch der Stoffwechsel, und zwar je nach der Organisationshöhe der betreffenden Tiere in ganz verschiedenem Maße. Dabei treten jene physikalischen und chemischen Grundgesetze, von denen die Einzelvorgänge des Lebensprozesses abhängen, vielfach ganz unverändert hervor; vielfach aber beeinflussen die Einzelprozesse sich gegen-

¹ WINTERSTEIN, H.: Hdb. d. vergl. Physiol. I II, 262 (1921).

² HÖSSLIN, H. v.: Arch. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., 1888, 323.

seitig, bzw. verdecken sich in ihrem Zusammenwirken derart, daß die Zelle als ein völlig *autonomes System* erscheint.

a) Der Stoffwechsel bei verschiedenem Sauerstoffpartialdruck.

a) LAVOISIER und SEGUIN¹ sprechen schon die Meinung aus, daß der respiratorische Gasaustausch der Tiere von großen Schwankungen im Sauerstoffgehalt des Mediums unabhängig sei. Mit besonderem Nachdruck hat dann PFLÜGER² betont, daß die Zelle ihren Sauerstoffverbrauch selbst reguliert. Nun sind jene Ergebnisse, auf die PFLÜGER seine Auffassung stützte, hauptsächlich am Menschen gewonnen, für den die von LOTHAR MEYER³ zuerst gegebene Erklärung zutrifft, daß das hämoglobinhaltige Blut die Unterschiede in der Sauerstoffversorgung weitgehend ausgleicht.

Aber auch für die Pflanze vertritt schon PFEFFER¹ die Auffassung, „daß nur die eigene Tätigkeit der Zellen den Konsum der Nährstoffe und den Sauerstoffverbrauch bestimmt.“ Von den genannten Forschern werden also der einzelnen Zelle Regulierungsmechanismen zugeschrieben, die die chemischen Umsetzungen

O ₂ -Partialdruck in Proz. einer Atm.	O ₂ -Verbrauch von		
	Mehlkäferlarve	Ackerschnecke	Regenwurm
0,52	23		
1,05	46		
2,62	76		
5,25	82,6	45,7	
10,5	93,1	73,1	
15,75		86,5	
21,0	100,0	100,0	100,0
50,0		116,6	
96,0		121,8	144,3

vom Massenwirkungsgesetz unabhängig machen.

Zu anderer Ansicht gelangte THUNBERG⁵ nach Untersuchungen an der Ackerschnecke (*Limax agrestis*), an der Larve von *Tenebrio moll.* und am Regenwurm. Seine Ergebnisse sind in nebenstehender Tabelle zusammengestellt.

(Der O₂-Verbrauch ist in Prozenten desjenigen angegeben, der bei normaler Sauerstoffkonzentration, also bei einem Partialdruck von 21% einer Atmosphäre vorhanden ist.)

In diesen Untersuchungen ergab sich also eine direkte Abhängigkeit des Stoffwechsels von der Sauerstoffkonzentration. Der Sauerstoffverbrauch ist bei niedrigem Partialdruck vermindert und bei höherer Sauerstoffkonzentration gesteigert. Die Befunde des genannten Forschers standen nun nicht nur im Widerspruch zu der bis dahin allein geltenden Ansicht PFLÜGERS, sie waren auch besonders deshalb unerwartet, weil die untersuchten Tiere über ein ziemlich hochentwickeltes Respirationssystem und teilweise über respiratorische Farbstoffe verfügen.

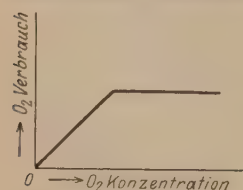


Abb. 25. Oxydationskurve.

Nach THUNBERG hätte eine konsequente Anwendung der PFLÜGERSchen Auffassung zu dem Ergebnis führen müssen, daß der Sauerstoffverbrauch so lange proportional dem Partialdruck wächst, bis das maximale Bedürfnis der Zellen befriedigt ist und dann konstant bleibt. Demzufolge hätte man nebenstehende Kurve erhalten müssen.

¹ LAVOISIER u. SEGUIN: Zitiert bei PFLÜGER, Pflügers Arch. **14**, 4, 5 (1875).

² PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. **10**, 251 (1875); **14**, 1 (1877). – Siehe ferner FINKLER, D.: Pflügers Arch. **10**, 368 (1875). – Ältere Literatur s. bei DERIC: Arch. Anat. u. Physiol. **1903**, Suppl.-Bd., 209 u. 355. – Neuere Literatur s. bei A. KROGH: The respiratory exchange of animals and man. London 1916.

³ MEYER, L.: Zitiert bei PFLÜGER, Pflügers Arch. **14**, 5 (1877).

⁴ PFEFFER: Pflanzenphysiol. **1**, 547 (1897). – Siehe ferner JOST, L.: Pflanzenphysiologie **1904**, 244, 245.

⁵ THUNBERG, T.: Skand. Arch. **17**, Physiol. 133 (1905).

Wertet man nun aber die von THUNBERG an *Limax* und *Tenebrio* erhaltenen Werte aus, so ergibt sich die in Abb. 26 dargestellte Kurve:

Zur Erklärung dieser im ersten Teil steil ansteigenden Kurve, die sich schließlich asymptotisch einem bestimmten Grenzwert nähert, zog der genannte Forscher das Massenwirkungsgesetz (und die Biogenhypothese VERVOORN'S) heran. Nach THUNBERG'S Auffassung nähert sich der O_2 -Verbrauch bei den physiologischerweise in Betracht kommenden Partialdrucken einem Höchstwert, der theoretisch erst bei unendlich großen O_2 -Konzentrationen erreicht wird.

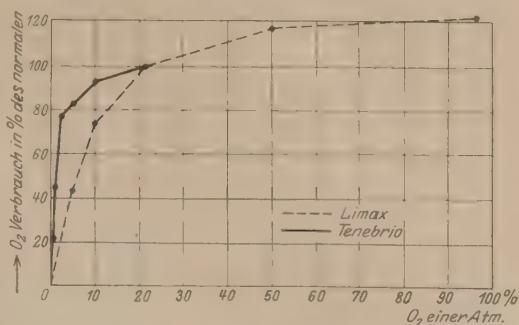


Abb. 26. Verhältnis von Sauerstoffdruck zu Sauerstoffverbrauch bei *Limax* und *Tenebrio*. (Nach THUNBERG).

Wenn auch die Kurve für den Sauerstoffverbrauch von *Limax agrestis* nicht erheblich von der supponierten Kurve abweicht, sofern man gleiche Abszissen und Ordinaten wählt, so schließt doch die Auffassung THUNBERG'S die prinzipiell wichtige Voraussetzung PFLÜGERS aus, daß die Zelle ihren O_2 -Verbrauch völlig autonom reguliert.

Die Versuche THUNBERG'S am Regenwurm stimmen übrigens mit Ergebnissen KONOPACKI'S¹ nicht überein, der fand, daß die Atmungsintensität von *Lumbicus terrestris* bei Änderungen der Sauerstoffkonzentration von 10 bis 100% einer Atmosphäre unverändert bleibt². Doch sind die Ergebnisse THUNBERG'S mit besserer Methodik gewonnen.

Umfassende vergleichende Untersuchungen über die Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauchs verschiedener Meerestiere vom Partialdruck hat HENZE³ ausgeführt. Dieser Forscher fand zunächst die Sauerstoffaufnahme bei solchen Tieren, die über ein entwickeltes Respirations- und Zirkulationssystem verfügen, weitgehend unabhängig vom Sauerstoffgehalt des Wassers. Zu den Tieren dieser Art gehören die von HENZE untersuchten Crustaceen *Carcinus maenas* und *Scyllarus latus*, die Mollusken *Aplysia limacina* und *Eledone moschata* und die Knochenfische *Coris* und *Sargus annularis*. Aber auch die Medusen, z. B. *Carmarina hastata* und *Pellagia noctiluca* zeigten bei Veränderungen des Partialdruckes eine große Konstanz ihres Sauerstoffverbrauchs, trotzdem bei diesen Tieren differenzierte Respirationsorgane fehlen. HENZE führt ihre Unabhängigkeit vom Sauerstoffgehalt des Wassers auf den Wasserreichtum dieser Tiere zurück, der naturgemäß die Diffusionsbedingungen außerordentlich günstig gestaltet. Ganz in Übereinstimmung mit dieser Erkenntnis war die Atmung der derberen Anthozoen *Actinia equina* und *Anemonia sulcata* sowie die des Schlamm bewohnenden Wurms

¹ KONOPACKI, M.: Anz. d. Akad. d. Wissensch. in Krakau, Math.-naturwiss. Kl. 1907, 357.

² Der genannte Forscher glaubte, daß der O_2 -Verbrauch bei Partialdrucken unter 10% einer Atmosphäre der Formel $V = K/P$ folgt (dabei ist $V = O_2$ -Verbrauch, $P =$ Partialdruck, $K =$ eine von der Tierart abhängige Konstante). Diese Beziehung entspricht der „Schulzischen Regel“ und gilt für solche Fermente, bei denen die gebildeten Reaktionsprodukte ihrer Konzentration entsprechend hemmend wirken. Das dürfte aber bei den tierischen Oxydationsprozessen nicht der Fall sein. Tatsächlich hat sich die von KONOPACKI angenommene Gesteuertheit zwischen Sauerstoffverbrauch und Partialdruck nicht weiter bestätigen lassen.

³ HENZE, M.: Biochem. Z. 26, 255 (1910).

Sipunculus nudus — von Tieren also, die ohne differenzierte Respirationsorgane einen hohen Trockensubstanzgehalt aufweisen — in außerordentlich hohem Maße von der Sauerstoffkonzentration des Wassers abhängig. HENZE glaubt, daß bei diesen Tieren die Gewebe schon unter normalen Verhältnissen ihren Energieumsatz zum Teil durch anaerobe Prozesse bestreiten: es ergab sich nämlich die merkwürdige Tatsache, daß der Sauerstoffverbrauch der Anthozoen bei Erhöhung der normalen O_2 -Konzentration noch weiter anstieg.

Hier begegnet uns der prinzipiell wichtige Gedanke, daß der Stoff- und Energiewechsel bei geringerem Sauerstoffangebot qualitativ verändert, aber nicht quantitativ begrenzt werde. Wie sich weiter unten ergibt, ist bei einigen Tieren tatsächlich die Tendenz festzustellen, den Energieumsatz auch unter anaeroben Bedingungen auf bestimmter Höhe zu halten. Im Gegensatz zu dieser Anschauung befindet sich die Ansicht von KESTNER und PLATT, ZUS. DARST. I, die annehmen, daß die Zellen unter Bedingungen, die eine schlechtere Sauerstoffversorgung gewährleisten, zum Teil weniger oder gar nicht arbeiten. Es ist fraglich, ob die Gewebe aller Tiere sich unter anaeroben Bedingungen gleich verhalten. Es erscheint durchaus möglich, daß die Zelle ihren Stoffwechsel bei Sauerstoffmangel herabsetzt und nur noch einen gewissen Minimalumsatz aufrechterhält, der ganz oder zum Teil durch anaerobe Prozesse bestritten werden kann.

HENZE hat seine Ansicht, daß die Diffusionsbedingungen bei den niedersten Tieren für die Sauerstoffaufnahme maßgebend sind, noch durch folgende Versuche gestützt. Er bestimmte den Sauerstoffverbrauch von flottierenden Seeigeleiern einerseits, und andererseits von solchen, die in hoher Schicht übereinanderlagen. Dabei wiesen die aufgewirbelten Eier bei höheren Sauerstoffkonzentrationen den gleichen Verbrauch auf wie bei niederem Partialdruck, während sich bei den in hoher Schicht lagernden Eiern eine deutliche Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauchs vom Sauerstoffgehalt des Wassers zeigte. Im gleichen Sinne sprachen auch Versuche an Actinien, deren Atmung bei wechselndem Partialdruck und bei verschiedenen Temperaturen untersucht wurde. Bei erhöhter Temperatur war der Sauerstoffverbrauch naturgemäß gesteigert. Die durch Erhöhung der Sauerstoffkonzentration bewirkte weitere Atmungssteigerung blieb aber die gleiche wie bei niedriger Temperatur. Nach HENZE war in diesen Versuchen der Sauerstoffmehrerverbrauch bei höherem Druck und höherer Temperatur durch die Diffusionsbedingungen beschränkt, die sich ja mit der Temperatur kaum ändern.

Zur Klärung der strittigen Frage, wie weit der Sauerstoffverbrauch niederer Tiere vom Partialdruck abhängig sei, haben in neuerer Zeit besonders KROGH¹ und seine Schüler beigetragen. Der genannte Forscher hob hervor, daß das Bestimmende für den Sauerstoffverbrauch nicht der Sauerstoffpartialdruck des umgebenden Mediums sei, sondern die Sauerstofftension in den Geweben selbst, und daß der Gaswechsel so lange vom Sauerstoffgehalt der äußeren Atmosphäre unabhängig bleiben müßte, als in den Geweben ein positiver Sauerstoffdruck vorhanden wäre.

Experimentelle Belege für diese Auffassung konnte dann KROGH mittels der von ihm geschaffenen exakten Methoden² durch Untersuchungen seiner Schüler GUSTAWA ADLER³ und T. GAARDER⁴ liefern. Die erstere bestimmte die Sauerstoffspannung in den Geweben von verschiedenen Insektenpuppen und -larven und vom Regenwurm. Ihre Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

¹ KROGH, A.: The resp. exchange of animals and man. London 1916.

² KROGH, A.: Beitrag im Hdb. d. bioch. Arbeitsmeth., Abt. 4, T. 10, 179 (1920).
Siehe ferner Biochem. Z. **62**, 266 (1914); **66**, 512 (1914).

³ ADLER, G.: Skand. Arch. Physiol. **35**, 146 (1918).

⁴ GAARDER, T.: Biochem. Z. **89**, 48 (1918).

Tierart	O ₂ -Druck der Gewebe in Proz. einer Atm.	Gradient = äußerer Partialdruck (Gewebedruck)
<i>Lumbicus terrestris</i> . . .	1,9	20,9 — 1,9 = 19
<i>Cossus ligniperda</i> . . .	12,8	8,1
<i>Leucorrhina</i>	2,16	18,9 — 5,9
<i>Pieris brassicae</i> (Puppe) . .	12,6	8,3
<i>Sphinx lingustri</i> (Puppe) . .	18,8	2,1
<i>Tenebrio mollitor</i> (Larve) . .	14,1	6,8
<i>Tenebrio mollitor</i> (Puppe) . .	14,1	6,8

Im Gegensatz zum Regenwurm haben also die hier untersuchten Tracheaten einen außerordentlich hohen O₂-Partialdruck in ihren Geweben. In der letzten Spalte der Tabelle ist die Differenz zwischen dem Sauerstoffpartialdruck der Luft (= 20,9% einer Atmosphäre) und dem Sauerstoffdruck der Gewebe angegeben. Diese von der Krochschens Schule als Gradient bezeichnete Differenz schien schon in den Untersuchungen ADLERS bei verändertem äußeren Partialdruck konstant zu bleiben. Für die Tenebriopuppe konnte GAARDER dies später exakt beweisen.

In den Untersuchungen des letztgenannten Autors beginnt der Sauerstoffverbrauch erst dann zu sinken, wenn die Sauerstoffspannung in den Geweben gleich Null wird, also erst von einem Partialdrucke an, der gleich dem Werte des Gradienten ist. Oberhalb dieses Grenzdruckes ist der Sauerstoffverbrauch von Druckänderungen im äußeren Medium völlig unabhängig. Nach GAARDER beträgt die O₂-Spannung in den Geweben der Tenebriopuppe 15,8% einer Atm.; der Gradient ist also ca. 5. Bei Temperatursteigerungen wird naturgemäß der Gradient größer, weil der Sauerstoffverbrauch entsprechend dem Temperaturgesetz ansteigt und infolgedessen die Sauerstoffspannung der Gewebe kleiner werden muß, aber der O₂-Verbrauch ist bei jeder Temperatur innerhalb der physiologischen Grenzen vom Partialdruck völlig unabhängig; der Gradient nimmt dabei einen konstanten, nur von der Temperatur abhängigen Wert an. Die Oxydationskurve der Tenebriopuppe ist mit der in Abb. 25 dargestellten Kurve nahezu identisch und entspricht also völlig der Auffassung PFLÜGERS.

Wenn Sauerstoffverbrauch und O₂-Gewebedruck bei einer Temperatur t_1 bekannt sind und bei einer andern Temperatur t_2 entweder O₂-Verbrauch oder Sauerstoffspannung in den Geweben bestimmt ist, so kann nach GAARDER die bei der Temperatur t_2 nicht bekannte Größe aus den drei andern annähernd berechnet werden.

Puppen, die längere Zeit in Sauerstoffkonzentrationen aufbewahrt wurden, die unter dem Werte des Gradienten lagen, haben bei normalem Sauerstoffdruck zunächst eine sehr geringe Atmung; nach einiger Zeit aber steigt der O₂-Verbrauch über den Wert des normalen an. GAARDER glaubt, daß dieses Verhalten auf eine Oxydation der anaerob gebildeten Stoffwechselprodukte zurückzuführen sei.

Der letztgenannte Forscher hat weiter festgestellt, daß eine Aufenthaltsdauer bis zu 30 Stunden in einem sehr sauerstoffarmen Medium die Atmung nur vorübergehend herabsetzt und keinen schädlichen Einfluß auf die Metamorphose ausübt. Ein zweistündiger Aufenthalt in reiner Sauerstoffatmosphäre ist dagegen von so ungünstigem Einfluß, daß die Metamorphose verhindert wird.

Die schädlichen Wirkungen höherer Sauerstoffkonzentrationen sind seit den Arbeiten EBERS¹ bekannt, wurden aber seitdem wenig untersucht. In diesem Zusammenhange sei auch die Beobachtung CRONHEIMS² angeführt, daß Forellen, die ja an sich sauerstoffreiches Wasser ließen, zugrunde gingen, wenn das Wasser mit reinem Sauerstoff gesättigt wurde.

Ganz entsprechend den Untersuchungen GAARDERS haben von BUDDENBROCK und von ROHR³ festgestellt, daß die Gewebe von *Dixippus morosus*, der indischen

¹ BERT, M. P.: Zitiert bei PFLÜGER: Pflügers Arch. **14**, 7 (1875).

² CRONHEIM, W.: Z. Fischerei **13**, 319 (1911).

³ VON BUDDENBROCK u. VON ROHR: Z. allg. Physiol. **20**, 111 (1923).

Stabheuschrecke, bei einem Partialdruck von 10% einer Atmosphäre mit Sauerstoff gesättigt sind, und daß höhere Sauerstoffkonzentrationen auf den Verbrauch keinen Einfluß haben.

Besonders kompliziert scheinen diese Verhältnisse bei den Fischen zu sein. GAARDER¹ untersuchte kleine Karpfen unter Standardbedingungen, d. h. in bewegungslosem narkotisierten Zustande und fand, daß ihr Sauerstoffverbrauch, zwar von kleinen Änderungen im O₂-Gehalt des Wassers praktisch unabhängig war, aber bei stärkeren Änderungen mit wachsender Sauerstoffkonzentration langsam anstieg (s. Abb. 27).

Die stetige Zunahme des Sauerstoffverbrauchs bei wachsendem Partialdruck führt GAARDER auf eine Zunahme des im Blute physikalisch gelösten Sauerstoffs zurück. Aus Untersuchungen

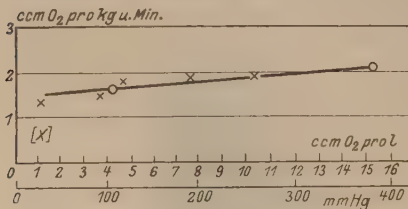


Abb. 27. O₂-Verbrauch des Karpfens bei wechselndem Partialdruck. (Nach GAARDER).

von KROGH und LEITCH² ergab sich nämlich, daß die Dissoziationskurve des Karpfenhämoglobins sehr steil verläuft, derart, daß schon bei ganz niedrigen Sauerstoffdrucken eine völlige Sättigung des Blutfarbstoffs erreicht wird. Bei einem Sauerstoffgehalt von nur 0,44 ccm pro Liter Wasser, entsprechend einem Partialdruck von 10 mm Hg, ist das Hämoglobin von *Cyprinus carpio* völlig gesättigt.

Dementsprechend wird der O₂-Gehalt des Hämoglobins mancher Fischarten auch nur bei ganz niedrigem Sauerstoffdruck der Gewebe abgegeben.

GAARDER folgert aus dem Ansteigen des Verbrauchs bei erhöhtem Sauerstoffgehalt des Wassers weiterhin, daß der Gewebedruck in manchen Partien des Fischgewebes schon unter normalen Verhältnissen gleich Null sein müßte. Ob nun aber auch bei Fischen jene Gewebe, die keinen positiven Sauerstoffdruck aufweisen, ihren Energiebedarf zum Teil durch anaerobe Prozesse bestreiten, oder ob sie (entsprechend den Vorstellungen von KESTNER und PLAUT) unter besonders sauerstoffarmen Bedingungen nicht oder nur wenig arbeiten, ist schwer zu entscheiden. Jedenfalls kann aber nicht behauptet werden, daß die Zellen solcher Fische, deren Sauerstoffverbrauch in ähnlicher Weise mit dem Partialdruck ansteigt wie bei *Cyprinus carpio*, unter normalen Bedingungen ihren oxydativen Stoffwechsel völlig autonom regulieren.

Nach WINTERSTEIN³ sind die Fische im Gegensatz zu den Amphibien zu einer völligen Anaerobie unfähig, während sie bei niedrigen Sauerstoffkonzentrationen dauernd leben können. Dabei wird der O₂-Gehalt des Wassers weitgehend erschöpft, da das Fischhämoglobin auch bei niedrigem Partialdruck sich völlig mit Sauerstoff sättigt. Beim Süßwasserfisch *Leuciscus* (Rotauge) beginnt die Asphyxie erst bei einem Sauerstoffpartialdruck von 2% einer Atmosphäre. Bei höheren Konzentrationen ist der Sauerstoffverbrauch innerhalb weiter Grenzen vom herrschenden Sauerstoffdruck unabhängig. Beim Goldfische liegt nach Untersuchungen von GARDNER, KING und POWERS⁴ die Asphyxiegrenze bei außerordentlich geringen Sauerstoffkonzentrationen. Bei 2,6' macht sich erst dann eine Asphyxie bemerkbar, wenn im Wasser praktisch kein Sauerstoff mehr nachweisbar

¹ GAARDER, T.: *Biochem. Z.* **89**, 94 (1918).

² KROGH, A. u. I. LEITCH: *J. of Physiol.* **52**, 288 (1919). — Siehe ferner I. LEITCH: *J. of Physiol.* **50**, 370 (1916).

³ WINTERSTEIN, H.: *Pflügers Arch.* **125**, 73 (1908).

⁴ GARDNER, J. A., G. KING u. E. B. POWERS: *Biochem. J.* **16**, 523 (1922).

ist. Außerordentlich hoch liegt dagegen die Asphyxiengrenze bei den von HENZE¹ untersuchten Meeresfischen *Coris* und *Sargus annularis*.

Es ist anzunehmen, daß die verschiedene Empfindlichkeit der einzelnen Fischarten gegen Sauerstoffmangel von der Größe ihres durchschnittlichen Sauerstoffverbrauches abhängt. Tatsächlich tritt bei der Forelle, die einen mindestens 2–3mal höheren Sauerstoffverbrauch hat als der Karpfen, sehr schnell nach dem Fangen Absterben ein, während der Karpfen noch lange Zeit überleben kann. EMBDEN und Mitarbeiter² haben nun festgestellt, daß die Muskulatur von solchen Fischen, die nach ihrer Entfernung aus dem Wasser rasch absterben, die Fähigkeit zur anaerob verlaufenden Hexosephosphorsäuresynthese außerordentlich viel rascher einbüßt als die Muskulatur von jenen Fischen, die in Luft noch längere Zeit überleben können. Vielleicht darf man aus diesen Resultaten entnehmen, daß die Zellkolloide der Fische mit größerer Lebensfähigkeit und mit geringerer Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel auch in höherem Maße zu anaeroben Energieumwandlungen befähigt sind.

KROGH und LEITCH³ haben eingehende Untersuchungen über die Sauerstoffbindungsfähigkeit des Hämoglobins von verschiedenen Wirbellosen und Fischen angestellt. Dabei ergab sich ganz allgemein, daß die „Entladungsspannung“ des Blutfarbstoffes je nach den Lebensbedingungen der Tiere verschieden ist, derart, daß der Blutfarbstoff von solchen Tieren, die in einem sauerstoffarmen Milieu leben, bei einem geringeren Druck gesättigt ist und dementsprechend seinen O₂-Gehalt auch erst bei einem niedrigeren Gewebedruck abgibt als das Hämoglobin von jenen Tieren, die sich in sauerstoffreicher Umgebung aufhalten. In diesem Zusammenhang seien auch die interessanten Befunde von JORDAN und SCHWARZ⁴ erwähnt, aus denen hervorgeht, daß das Hämoglobin des unter sauerstoffarmen Bedingungen lebenden Regenwurms nur bei ganz niedrigem Partialdruck für die Sauerstoffversorgung der Gewebe von Bedeutung ist, während die O₂-Aufnahme in sauerstoffreichem Milieu fast ausschließlich durch einfache Diffusion von der Körperoberfläche her vor sich geht. Bei einem Teil der Tiere wurde der Sauerstofftransport durch das Hämoglobin mittels Kohlenoxyds ausgeschaltet. Die Atmung dieser Tiere war aber nur bei niederen Partialdrücken geringer als die der Kontrolltiere (die nicht mit Kohlenoxyd behandelt worden waren). Diese Befunde stimmen aufs Beste mit der schon erwähnten Tatsache überein, daß die O₂-Tension in den Geweben des Regenwurmes eine außerordentlich niedrige ist. Das Hämyerithrin von *Sipunculus nudus*, einem zu den Gephyreen gehörigen Wurm, der sich ebenfalls in sauerstoffarmem Milieu, meistens im Schlamm aufhält, ist unter normalen Bedingungen noch nicht zu 30% mit Sauerstoff gesättigt; das Sauerstoffbindungsvermögens dieses Farbstoffes ist überhaupt sehr gering. WINTERSTEIN⁵ schließt aus diesen und ähnlichen Befunden, daß die wesentlichste Bedeutung der respiratorischen Farbstoffe bei vielen niederen Tieren wahrscheinlich gar nicht auf der Fähigkeit zum Sauerstofftransport, sondern auf ganz anderen Funktionen beruht. Nach den Erfahrungen von HENZE⁶ über das Vanadiumchromogen der Tunicaten liegt der Gedanke nahe, daß auch andere bei niederen Tieren vorkommende Blutfarbstoffe als Oxydationskatalysatoren von Bedeutung sind. (Vgl. auch die Untersuchungen von KEMNITZ über das Hämoglobin der Gastrophiluslarven s. S. 447.)

Bei Wirbellosen scheint nach den Untersuchungen von WINTERSTEIN⁵ nur das hämocyandinhaltige Blut von *Octopus vulgaris* in ähnlichem Maße die

¹ HENZE, M.: Biochem. Z. **26**, 255 (1910).

² EMBDEN, G., H. J. DEUTICKE, E. LEHNARTZ u. H. PERGER: Hoppe-Seyler's Z. **162**, 155 (1927). — MARTINO, G.: ebenda **162**, 172 (1927).

³ KROGH, A. u. I. LEITCH: J. of Physiol. **52**, 288 (1919).

⁴ JORDAN, H. u. B. SCHWARZ: Pflügers Arch. **185**, 311 (1920).

⁵ WINTERSTEIN, H.: Biochem. Z. **19**, 384 (1909).

⁶ HENZE, M.: Biochem. Z. **26**, 255 (1910).

Sauerstoffübertragung zu vermitteln wie das Hämoglobin der Wirbeltiere. Das dunkelblaue arterielle Blut von *Octopus* nimmt schon bei normalem Druck 5 Vol.-% Sauerstoff auf, während das hellblaue venöse Blut seinen Sauerstoff völlig abgegeben hat.

Daß nun aber doch die respiratorischen Farbstoffe, selbst wenn sie nur ein relativ geringes Sauerstoffbindungsvermögen besitzen, auch für die Atmung der anderen niederen Tiere von Bedeutung sein können, geht besonders aus den Versuchen von H. I. JORDAN bzw. seines Schülers HAZELHOFF¹ hervor. Der letztgenannte Forscher bestimmte die Abnahme des Sauerstoffgehaltes der Lungenluft bei *Limnaeus stagnalis* (Schlamm Schnecke) und *Planorbis corneus* (Tellerschnecke), von denen nur die letztere ein hämoglobinhaltiges Blut besitzt. Beide Tiere leben unter Wasser und nehmen ihren Sauerstoff von Zeit zu Zeit an der Oberfläche des Wassers auf.

Aus den folgenden Kurven geht deutlich hervor, daß der Sauerstoffgehalt der Lungenluft bei der Tellerschnecke beim Aufenthalt unter Wasser kontinuierlich

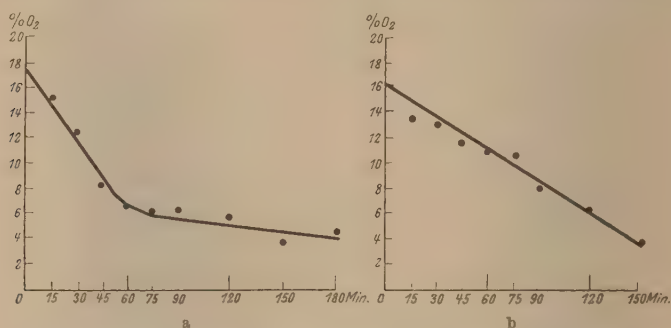


Abb. 28. Sauerstoffgehalt der Lungenluft bei Aufenthalt unter Wasser.
a) *Limnaeus stagnalis* (Schlamm Schnecke). b) *Planorbis corneus* (Tellerschnecke).

abnimmt; trotz sinkender O₂-Konzentration in den Lungen werden in der Zeiteinheit gleiche Sauerstoffmengen verbraucht. Demgegenüber fällt der Sauerstoffgehalt in der Lungenluft der Schlamm Schnecke, die keinen respiratorischen Farbstoff im Blute enthält, sehr rasch auf einen Wert ab, der sich weiterhin nur wenig ändert. Im letzten Falle ist die Atmung der Gewebe ganz deutlich von dem in den Lungen des Tieres herrschenden Sauerstoffdruck abhängig, während sie bei der hämoglobinhaltigen Tellerschnecke bis zum nahezu völligen Verbrauch des in der Lungenluft vorhandenen Sauerstoffes davon unabhängig bleibt.

Beim Frosch bleibt die Oxydationsgeschwindigkeit sowohl in reinem Sauerstoff² als auch in Gasgemischen mit einem niedrigen O₂-Gehalt³ bis herab zu einem Partialdruck von 2.8% einer Atmosphäre bei 15° unverändert. Sobald die O₂-Konzentration unter 6% sinkt, auf Werte, bei denen die Oxydationsgeschwindigkeit noch unverändert bleibt, beginnt der RQ bis zur Einheit anzusteigen, eine Erscheinung, die LESSER auf eine stärkere Beteiligung der Kohlehydrate an den Verbrennungsprozessen zurückführt. Erst wenn man mit dem O₂-Gehalt des umgebenden Gases auf 1.8% heruntergeht, tritt Anoxybiose ein. Dabei steigt der RQ bis auf 2.4, gleichzeitig sinkt der Sauerstoffverbrauch sehr stark und die CO₂-Produktion in mäßigem Umfange.

¹ HAZELHOFF: Zitiert nach JORDAN: Bijdragen tot de Dierkunde 1922, Nr. 22, 125.

² HILL, A. V.: J. of Physiol. 43, 379 (1911).

³ LESSER, E. J.: Biochem. Z. 65, 400 (1914).

Sauerstoff- und Kohlensäuretenion in den Geweben von kalt- und warmblütigen Wirbeltieren unter verschiedenen Bedingungen wurden neuerdings von CAMPBELL^{1,2} untersucht. Dabei ergab sich u. a., daß, während die CO_2 -Spannung bei den poikilothermen Tieren wesentlich niedriger ist als bei den Homoiothermen, größere Unterschiede in der O_2 -Tension der (Unterhaut-)Gewebe von Kalt- und Warmblütern im allgemeinen nicht bestehen¹. Wird der O_2 -Gehalt der Atemluft vermehrt oder vermindert, so ändert sich in gleichem Sinne die Sauerstoffspannung der Gewebe. Bei erhöhtem O_2 -Partialdruck der Atemluft ist die Sauerstoffspannung besonders deutlich in der Bauchhöhle gesteigert, eine Erscheinung, die der Forscher selbst auf eine Zunahme des im Blutplasma *physikalisch* gelösten Sauerstoffes zurückführt². Nach CAMPBELLS Untersuchungen an Warmblütern beträgt die Sauerstoffspannung in der Unterhaut 20–30 mm Hg (das ist etwa 2,6–4% einer Atmosphäre) und in der Bauchhöhle 30–40 mm Hg; sie ist also wesentlich niedriger als bei den Insekten, die einen durchschnittlichen Sauerstoffdruck in den Geweben von 100–120 mm Hg aufweisen.

Auf diesen hohen Sauerstoffgehalt der Gewebe ist es zurückzuführen, daß der Stoffwechsel der Insekten von Änderungen der O_2 -Konzentration im umgebenden Medium weitgehend unabhängig ist (s. S. 394 ff.).

Bei den hämoglobinführenden Tieren, wie z. B. bei den Fischen, kann der Sauerstoffverbrauch durch die O_2 -Bindungsfähigkeit des Blutfarbstoffes beschränkt sein. (Vgl. die Untersuchungen GAARDERS am Karpfen S. 396.) Wenn wir bei den höheren Wirbeltieren nun auch annehmen, daß die Sauerstoffzufuhr durch das Blut dem maximalen Bedürfnis der Zellen entspricht, so haben sich doch in neuester Zeit Anhaltspunkte dafür ergeben, daß nach Absättigung des Hämoglobins eine Zunahme des im Blutplasma physikalisch gelösten Sauerstoffes auch für die Oxydationsprozesse des Warmblüters keineswegs ohne Bedeutung ist. Läßt man nämlich einen Menschen ein Gasgemisch einatmen, das 95% O_2 und 5% CO_2 enthält, so sinkt der Blutmilchsäurespiegel ganz beträchtlich ab³. Daraus könnte man schließen, daß einzelne Organe, vor allem die Muskulatur, bei Vermehrung des im Blute physikalisch gelösten Sauerstoffes die aus intermediären anaeroben Prozessen herrührenden Stoffwechselprodukte vollständiger verbrennen als unter normalen Bedingungen, wemgleich auch andere Erklärungsmöglichkeiten⁴ in Betracht kommen.

Für die niederen Lebewesen müssen wir ganz entsprechend annehmen, daß nicht jeder *Einzelvorgang* reguliert wird, sondern daß vielmehr der Gesamtumsatz dadurch begrenzt ist, daß unter den gegebenen äußeren und in der Zelle selbst vorhandenen Bedingungen irgendein Teilprozeß des Stoffwechsels als langsamster Vorgang den gesamten Reaktionsablauf bestimmt.

b) Der Stoffwechsel in Anaerobiose.

In Zusammenhang mit dem Voranstehenden interessiert uns noch die Frage, wie weit die Zelle ihren *Gesamtumsatz* „reguliert“, insbesondere dann, wenn der Organismus in sauerstoffarmem Milieu einen Teil seiner Lebensenergie aus anoxydativen Prozessen entnimmt. Leider sind die für diese Fragestellung verwertbaren Ergebnisse äußerst spärlich, während sich Anhaltspunkte dafür, daß bei Sauerstoffmangel anaerobe Spaltprodukte gebildet werden, bei vielen Tierarten finden.

¹ CAMPBELL, J. A.: J. of Physiol. **61**, 248 (1925).

² CAMPBELL, J. A.: J. of Physiol. **60**, 20 (1925). — Siehe ferner die übrigen Arbeiten: J. of Physiol. **59**, 1, 395 (1925); **62**, 211 (1926/27).

³ FISCHER-WASELS, B.: Klin. Wschr. **1928**, 53, 106, 153, 646.

⁴ ANREP, G. V. u. R. K. CANNAN: J. of Physiol. **58**, 244 (1923/24).

Soweit bis heute bekannt ist, kommen für die Energielieferung unter anaeroben Bedingungen nur gärungsartige Spaltungen der Kohlehydrate in Betracht, und zwar 1. die Spaltung von Kohlehydrat zu Milchsäure, die zuerst als die energieliefernde Reaktion bei der Muskeltätigkeit von EMBDEN¹ erkannt, später von LESSER² auch als der energieliefernde Vorgang bei der Anaerobiose des lebenden Frosches betrachtet wurde, und 2. der Glykogenabbau unter Auftreten von flüchtigen Fettsäuren. Ein Prozeß dieser Art wurde bei Würmern unter anaeroben Bedingungen festgestellt, ein gleicher oder ähnlicher Prozeß scheint auch für die Energielieferung bei anderen Wirbellosen in sauerstoffarmen Milieu von Bedeutung zu sein s. S. 421 u. 447.

Bei beiden Vorgängen wird neben Milchsäure bzw. flüchtiger Fettsäure Kohlensäure gebildet. PFLÜGER glaubte, daß das Leben ohne Sauerstoff durch den in organischen Molekülen gebundenen Sauerstoff ermöglicht werde, und daß die unter diesen Umständen gebildete Kohlensäure allein auf „intramolekulare Atmung“ zurückzuführen wäre. Tatsächlich wird ein Teil der ausgeschiedenen Kohlensäure durch Vorgänge gebildet, die den Vorstellungen PFLÜGERS entsprechen; so kann z. B. beim Zuckerabbau durch Dismutation Brenztraubensäure entstehen, die leicht in den Geweben decarboxyliert wird. Der größere Teil der abgegebenen Kohlensäure wird aber aus salzartiger Bindung durch die gebildeten organischen Säuren ausgetrieben. Siehe LESSER², ferner HILL³.

Daß kaltblütige Tiere eine bestimmte Zeit ohne Sauerstoff leben können, war schon aus den älteren Untersuchungen von SPALLANZANI, COLLARD DE MARTIGNY, BERGMANN und JOHANNES MÜLLER⁴ bekannt, als PFLÜGER⁵ im Jahre 1875 exakt durchgeführte Anaerobioseversuche an Fröschen beschrieb, die einen 17-stündigen Aufenthalt in reiner Stickstoffatmosphäre überlebten und die während der ersten Stunden der Anoxybiose ganz ähnliche CO₂-Mengen ausschieden wie in Gegenwart von Sauerstoff. PFLÜGER hob schon damals mit besonderem Nachdruck hervor, „daß alle Lebensprozesse lange Zeit ohne die Gegenwart freien Sauerstoffs mit scheinbar ungeschwächter Kraft ablaufen können“.

BUNGE⁶ hat zuerst darauf aufmerksam gemacht, daß die Fähigkeit, längere Zeit in völliger Anoxybiose zu leben, gerade bei denjenigen Tieren am meisten entwickelt ist, die sich schon normalerweise in einem sauerstoffarmen Milieu aufhalten. So konnte er Exemplare von *Ascaris mystax*, dem Spulwurm der Katze, bis zu 6 Tagen unter völlig anaeroben Bedingungen lebend erhalten. Ähnliche Erfahrungen machte er später an anderen Darmparasiten, ferner an Blutegeln und Essigälchen. Die letzteren z. B. bewegten sich in völlig sauerstofffreiem Wasser mehrere Tage lang äußerst lebhaft, während Arthropoden schon nach 1–5 Stunden und Schnecken nach 10–15 Stunden unter anaeroben Bedingungen zugrunde gingen.

Nachdem WEINLAND⁷ bei verschiedenen parasitischen Würmern, Cestoden und Trematoden, einen außerordentlich hohen Glykogengehalt festgestellt hatte, untersuchte er den anaeroben Stoffwechsel von Ascariden, die sich zu derartigen Untersuchungen als besonders geeignet erwiesen. Nach Angaben WEINLANDS können diese Darmparasiten in einer mit Kohlensäure gesättigten 1% Natriumchloridlösung, also unter Bedingungen, die ihrem Milieu entsprechen, mindestens ebensolange am Leben erhalten werden wie in sauerstoffgesättigtem Wasser.

Während mehrtägiger Anaerobioseversuche verbrauchten die Ascariden mehr als die Hälfte ihres Glykogenvorrates, und zwar 0,755 g auf 100 g lebendiger Substanz in 24 Stunden; dabei wurden reichliche Mengen Kohlensäure gebildet.

¹ EMBDEN, G., W. GRIESBACH u. F. LAQUER: Hoppe-Seylers Z. **93**, 138ff. (1914).

² LESSER, E. J.: Biochem. Z. **140**, 560 (1923). — Siehe ferner Z. Biol. **51**, 287 (1908).

³ HILL, A. V.: Erg. Physiol. **15**, 340 (1916).

⁴ Literatur s. bei PFLÜGER. — Neuere Literatur s. bei E. J. LESSER: Erg. Physiol. **8**, 742 (1909).

⁵ PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. **10**, 251 (1875).

⁶ BUNGE, G.: Hoppe-Seylers Z. **8**, 48 (1883/84); **12**, 565 (1888); **14**, 318 (1890). — Siehe ferner E. J. LESSER: Erg. Physiol. **8**, 742 (1909).

⁷ WEINLAND, E.: Z. Biol. **41**, 69 (1901).

Aus der Außenflüssigkeit konnte WEINLAND¹ flüchtige Fettsäuren isolieren, die er als Valeriansäure mit kleinen Beimengungen von Capronsäure² identifizierte. Auch im Darm wird der Energieumsatz der Ascariden nach WEINLANDS Auffassung ausschließlich durch anaerobe Prozesse bestritten. Jedenfalls konnte der Forscher zeigen, daß der Glykogengehalt der im Darm befindlichen Parasiten bei Hunger des Wirtstieres ganz ähnliche Glykogenverluste aufweist wie in vitro. Neuerdings vertritt übrigens SLATER³ die Meinung, daß der Stoffwechsel der Ascariden nur ein fakultativ anaerober sei, da die Würmer bei Anaerobiose ihre Bewegungen weitgehend einschränkten. (S. hierzu auch BUNGE.⁴) Für den auch unter normalen Bedingungen jedenfalls weitgehend anaerob verlaufenden Stoffwechsel der Ascariden ist es charakteristisch, daß diese Tiere in ihren Geweben fast keine Katalase aufweisen. Vergleichende Untersuchungen von LESSER⁵ ergaben, daß eine bestimmte Menge Trockensubstanz vom Regenwurm in der Zeiteinheit eine 50mal größere Wasserstoffsuperoxydmenge zersetzt als die gleiche Trockensubstanzmenge vom Spulwurm. Im Anschluß an die Versuche WEINLANDS untersuchte LESSER⁶ den anaeroben Stoffwechsel des Regenwurms, der nach ERGEBSICH KONOPACKIS⁷ in völlig sauerstofffreier Atmosphäre bis zu 30 Stunden lebend erhalten werden kann. LESSER fand, daß in einer reinen Stickstoffatmosphäre eine 6mal größere Glykogenmenge von den Würmern verbraucht wird als in Gegenwart von Sauerstoff. Nach längerer Anoxybiose ist in den Geweben flüchtige Fettsäure nachweisbar, die von dem genannten Forscher als Valeriansäure identifiziert wurde.

Auch bei den Cölenteraten, Schwämmen und Protozoen ist die Fähigkeit vorhanden, unter anaeroben Bedingungen zu leben. Schon VERNON hat bei den von ihm untersuchten niederen Meerestieren festgestellt, daß die CO_2 -Ausscheidung in ganz sauerstoffarmen Wasser ungehemmt weiter verläuft, woraus man wohl auf anaerobe Prozesse schließen darf. Einige Protozoenarten scheinen nach PÜTTERS Beobachtungen geradezu obligate Anaerobier zu sein. Siehe Spez. Teil S. 430 ff.

Daß übrigens nicht bei allen Tieren eine Umstellung des Stoffwechsels unter sauerstoffarmen Lebensbedingungen erfolgt, zeigen neuere Untersuchungen an Muscheln. So konnte BERKELEY⁸ feststellen, daß der Glykogengehalt von *Mya arenaria* und *Paphia staminea* unter anaeroben Bedingungen nicht stärker schwindet als in Gegenwart von Sauerstoff, und COLLIP⁹ fand, daß die CO_2 -Produktion in Anoxybiose in gleichem Maße durch KCN gehemmt wird wie der Sauerstoffverbrauch in Aerobiose. Daraus schließt der letztgenannte Forscher, daß die Muscheln in sauerstofffreiem Wasser den Sauerstoff ihrer Gewebe verbrauchen. Bei diesen Tieren wäre demnach die Fähigkeit, längere Zeit ohne Sauerstoffzufuhr leben zu können, nicht auf eine Umstellung des Stoffwechsels im Sinne der Anaerobiose zurückzuführen, sondern auf ihre an sich außerordentlich geringe Stoffwechselintensität.

In welchem Maße nun anaerobe Vorgänge bei den verschiedenen Tieren die oxydativen Prozesse ersetzen können, soll hier nicht weiter untersucht werden, so viel dürfte jedenfalls sicher sein, daß die Fähigkeit, den Energieumsatz durch anaerobe Prozesse zu bestreiten, bei denjenigen Lebewesen am meisten entwickelt

¹ WEINLAND, E.: Z. Biol. **42**, 55 (1901).

² WEINLAND, E.: Z. Biol. **45**, 113 (1904).

³ SLATER, W. K.: Biochemic. J. **19**, 604 (1925).

⁴ BUNGE, G.: Hoppe-Seylers Z. **14**, 318 (1890).

⁵ LESSER, E. J.: Z. Biol. **48**, 1 (1906); **49**, 575 (1907). — Siehe ferner BATELLI u. STERN: *Exp. Physiol.* **10**, 531 (1910).

⁶ LESSER, E. J.: Z. Biol. **52**, 282 (1909).

⁷ KONOPACKI, A.: Anz. d. Akad. d. Wiss. Krakau, Math.-nat. Kl. **1907**, 357.

⁸ BERKELEY, C.: J. of biol. Chem. **46**, 579 (1921).

⁹ COLLIP, J. D.: J. of biol. Chem. **49**, 297 (1921).

ist, die schon in ihrem natürlichen Milieu dauernd oder zeitweise unter sauerstoffarmen Bedingungen leben.

In diesem Zusammenhang ist die Frage von größerer Wichtigkeit, wie weit die Zelle selbst den anaeroben Stoffwechsel reguliert. KRUMMACHER¹ hat die Calorienproduktion von Ascariden unter nicht völlig anaeroben Bedingungen bestimmt und festgestellt, daß beim Umsatz von 1g Kohlehydrat 300–400 Calorien gebildet werden. Nehmen wir nun entsprechend den Ergebnissen LESSERS an, daß der anaerobe Kohlehydratabbau bei Lumbrieus in der gleichen Weise verläuft wie bei den Ascariden, und daß von Regenwürmern in reiner Stickstoffatmosphäre 6mal mehr Kohlehydrat umgesetzt wird als in Gegenwart von Sauerstoff, so würde in der gleichen Zeit, in der 1g Kohlehydrat verbrannt wird, in der also bei Gegenwart von O₂ schon bei ausschließlichen Kohlehydratumsatz ca. 4000 cal entstehen, unter *anaeroben* Bedingungen nur $6 \cdot 350 \text{ cal} = 2100 \text{ cal}$ freiwerden. Demnach dürfte der Energieumsatz des Regenwurms in Anoxybiose höchstens halb so groß sein wie in Gegenwart von Sauerstoff. Wesentlich anders würde sich die Energiebilanz natürlich gestalten, wenn schon unter normalen Bedingungen unvollständige Oxydationsprodukte gebildet würden. Das scheint aber nach den Feststellungen LESSERS nicht der Fall zu sein (s. S. 436).

Aus den Untersuchungen des letztgenannten Forschers über den anaeroben Stoffwechsel der Frösche² ergibt sich, daß bei diesen die Calorienproduktion während der allerersten Zeit der Anoxybiose dem oxybiotischen Energieumsatz nahezu vollständig gleich sein muß.

	Anoxybiotische Calorienproduktion pro 100 g Tier in der			Calorienproduktion pro 100 g Tier und Stunde in Sauerstoff
	1. Stunde	2. Stunde	3. Stunde	
Mittelwerte	32,8	16,3	6,5	35,2 cal.

Gegen Ende der 1. Stunde besteht also ein Unterschied von nur 10% zugunsten des oxydativen Stoffwechsels. Erst in den späteren Stunden sinkt die Energieproduktion in Anoxybiose sehr stark ab. Nun betont LESSER allerdings, daß die in reiner Stickstoffatmosphäre befindlichen Tiere zunächst lebhaft Fluchtbewegungen machten, und es ist nicht ausgeschlossen, daß hierdurch die Calorienproduktion in der ersten Stunde gesteigert war. Es wäre ferner daran zu denken, daß in den ersten Stunden der Anaerobiose die oxydativen Prozesse auf Kosten des noch in Geweben vorhandenen O₂ fort dauerten. LESSERS Methodik scheint aber Gewähr dafür zu bieten, daß die Gewebe zu Beginn des eigentlichen Versuches praktisch keinen Sauerstoff mehr enthielten. Es läßt sich jedoch nicht verkennen, daß der Energieumsatz der Frösche in der allerersten Zeit der Anaerobiose immerhin von ganz ähnlicher Größenordnung bleibt wie in Gegenwart von Sauerstoff.

Vergleicht man die direkt bestimmte Energieproduktion mit der gebildeten Milchsäure, so ergibt sich für die Bildung von 1g Milchsäure ein ganz ähnlicher Wärmewert wie beim Muskel, nämlich 361 cal gegenüber 375 cal beim Muskel.

LESSER hat weiterhin festgestellt, daß die lebenden Frösche erheblich mehr Kohlensäure abgeben, als bei einer entsprechenden Milchsäurebildung im Muskel frei wird. Wenn man nun für den Glykogenabbau zu Milchsäure und für die daran sich anschließenden Neutralisationsprozesse die gleichen Wärmemengen einsetzt, wie sie MEYERHOF für den isolierten Muskel angenommen hat, so würde bei der anaeroben Energieproduktion im lebenden Frosch ein weiterer Betrag von etwa 60 cal pro g Milchsäure ungedeckt bleiben, da die gebildete Milchsäure im letzten

¹ KRUMMACHER, O.: Z. Biol. **69**, 293 (1919).

² LESSER, E. J.: Biochem. Z. **140**, 560 (1923). – Siehe ferner Z. Biol. **57**, 287 (1908).

Falle zu einem größeren Betrage durch Bicarbonat neutralisiert wird, die Entionisierungswärme des Muskeleiweißes also mit einem entsprechend kleineren Betrage eingesetzt werden müßte. LESSER schließt daraus, daß an der Energiebildung während der Anoxybiose des lebenden Frosches außer den obengenannten Vorgängen noch ein anderer Prozeß mit beträchtlicher positiver Wärmetönung beteiligt sei.

In der Restitution nach Anoxybiose nimmt ebenso wie im isolierten Muskel das Glykogen im ganzen Tier wieder zu. Dabei tritt anscheinend eine weitgehende Verschiebung zwischen Leber- und Körperglykogen ein.

In den Versuchen von MEYERHOF und MEIER¹ wird vom lebenden Frosch in Anaerobiose pro kg und Stunde 150 mg Milchsäure gebildet²; bei Gegenwart von Sauerstoff wird normalerweise etwa 51 cm O₂ verbraucht. Rechnet man nun mit MEYERHOF die Atmung nur zu 50% auf die Muskulatur, so würde das Verhältnis verschwundene Milchsäure 4,6 betragen³. Der Oxydationsquotient ist also an

oxydierte lebenden Frösche etwas günstiger, als er am isolierten Muskel gefunden wurde. Wenn man die Milchsäurebildung nur auf die Muskulatur bezieht, so ist sie etwa 3mal so groß wie die des isolierten Muskels, ein Befund, den MEYERHOF auf den Tonus der Muskulatur zurückführt; nach Nervendurchschneidung und Applikation von Novocain oder Curare sinkt nämlich die anaerobe Milchsäurebildung der lebenden Frösche auf den Wert des isolierten Muskels herab.

In den MEYERHOFschen Versuchen ist die Calorienproduktion in der Anaerobiose eine wesentlich geringere als beim atmenden Frosch.

In Anaerobiose werden 150 mg Milchsäure gebildet	0,150 · 375 cal	56 cal.
In Aerobiose werden 51 cm O ₂ verbraucht	= 51,0 · 5 cal =	255 cal.

Es muß allerdings dabei berücksichtigt werden, daß in den MEYERHOFschen Versuchen eine 3stündige Anaerobiose durchgeführt wurde, während welcher Zeit die anaerobe Milchsäurebildung auf etwa $\frac{1}{3}$ des Wertes in der ersten Stunde absinkt. Demnach schließen auch diese Versuche die Möglichkeit nicht aus, daß der Energieumsatz in der allerersten Zeit der Anoxybiose noch auf ähnlicher Höhe wie unter aeroben Verhältnissen gehalten wird.

In diesem Zusammenhang sei auch auf die Unterschiede im Energieumsatz des isolierten Froschmuskels in Sauerstoff und unter anaeroben Bedingungen hingewiesen. Nach MEYERHOF⁴ werden bei 22° in Anaerobiose 0,02% Milchsäure pro Stunde gebildet und in Gegenwart von Sauerstoff etwa 38 cm O₂ pro g Muskel verbraucht. Demnach werden pro 100 g Muskel und Stunde gebildet:

In Oxybiose	19 cal.
in Anoxybiose	7,5 cal.

Unter anaeroben Bedingungen ist also auch die Energieproduktion des isolierten Muskels erheblich geringer als in Gegenwart von Sauerstoff⁵.

Die Tatsache, daß die Calorienproduktion beim Frosch und auch beim Regenwurm in völliger Anoxybiose allmählich kleiner wird, dürfte wohl in erster Linie auf die Anhäufung von anaeroben Spaltprodukten (wie z. B. Milchsäure) zurückzuführen sein. Wenn diese Auffassung richtig ist, müßte die „Selbsthemmung“ des Stoffwechsels durch anaerob gebildete Substanzen bei Wassertieren weniger hervortreten als bei Landtieren. Tatsächlich hat PÖTTER festgestellt, daß die Lebensdauer von Protozoen, die unter anoxybiotischen Bedingungen gehalten wurden, von der Wassermenge abhängig war, in der sich die anaeroben Produkte

¹ MEYERHOF, O. u. K. MEIER, Pflügers Arch. **204**, 448 (1924).

² Vgl. auch die entsprechenden Angaben LESSERS: Zitiert auf S. 402.

³ Durch 51 cm O₂ konnten im ganzen 66,5 mg Milchsäure verbrennen, bei obiger Annahme also nur die Hälfte. Der Oxydationsquotient ist also $150/66,5 = 4,6$.

⁴ MEYERHOF, O.: Pflügers Arch. **182**, 232 u. 284 (1920).

⁵ Vgl. A. V. HILL: Proc. roy. Soc. Lond. B **103**, 141 (1928).

anhäufen mußten. Es wäre demnach nicht ausgeschlossen, daß die Energieproduktion bei niederen Wassertieren, besonders bei solchen, die sich in sauerstoffarmem Milieu aufhalten, unter völlig anoxybiotischen Bedingungen von ähnlicher Größenordnung bleibt wie in Gegenwart von O_2 , ganz unabhängig davon, ob der Umsatz durch oxydative oder durch anaerobe Prozesse bestritten wird.

Für die niederen Tiere ist aber die Fähigkeit zum Leben ohne Sauerstoff in jedem Falle von besonderer physiologischer Bedeutung; vielleicht auch für die Frösche während der Winterruhe.

c) Die Abhängigkeit des Stoffwechsels von der Nahrungszufuhr.

Die Abhängigkeit des Umsatzes von der Größe der Nahrungszufuhr geht wohl am besten aus seinem Absinken im Hungerzustande hervor. Bei ernährten Tieren ist ein nicht genau zu bestimmender Anteil der Wärmeproduktion auf die spezifisch dynamische Wirkung der Nährstoffe zurückzuführen. Die Tatsache an sich, daß der Umsatz nach Aufnahme von Eiweiß und Kohlehydrat bei allen Tieren, insbesondere auch bei den niederen Lebewesen stark ansteigt, zeigt uns ja schon deutlich, in welchem Maße die Stoffwechselintensität von der Nahrungszufuhr abhängig ist. Doch ist die quantitative Beurteilung bei ernährten Tieren schwierig, weil die „spezifisch dynamische“ Wirkung der Nährstoffe zum Teil als Leistungszuwachs für Verdauungsarbeit betrachtet werden muß. In diesem Zusammenhang sei nur auf die Untersuchungsergebnisse am Blutegel S. 437 hingewiesen, bei dem der O_2 -Verbrauch nach Blutaufnahme auf das Dreifache ansteigt. Hier ist die Umsatzsteigerung so groß, daß sie wohl kaum noch als spezifisch dynamische Wirkung gedeutet werden kann.

Nach Nahrungsentziehung sinkt der Stoffwechsel bei allen Tieren ganz beträchtlich ab, um sich nach längeren Hungertagen auf ein konstant bleibendes Niveau einzustellen. RUBNER¹ hat das Absinken des Umsatzes bei hungernden Tieren auf verminderte Arbeitsleistung und Herabsetzung der Körpertemperatur zurückgeführt. Daß aber diese Erklärung nicht völlig ausreicht, zeigen gelegentliche Versuche an Hungerkünstlern im Schlafe².

Nach eingehender Kritik dieser Verhältnisse beim Menschen kommt GRAFE³ zu dem Schluß, daß das lebendige Protoplasma unter dem Einfluß einer länger

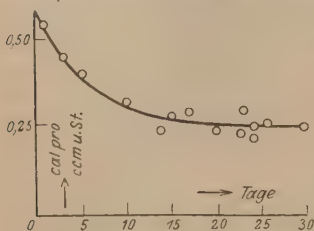


Abb. 20. Wärmebildung bei hungernden Fröschen. (Nach HILL).

dauernden Nahrungsentziehung seine Zersetzungsgröße herabsetzt, daß es sich also teleologisch gesprochen den ungünstigen Ernährungsverhältnissen anzupassen vermag.

Dieselbe Abhängigkeit des Umsatzes vom Ernährungszustand kann man auch bei kaltblütigen Tieren feststellen. Für hungernde Fische liegen schöne Ergebnisse dieser Art in LINDSTEDTS⁴ Untersuchungen an Schleien vor. An Fröschen hat A. V. HILL⁵ die Energieproduktion während längerer Hungerperioden untersucht. Innerhalb 8 Hungertagen sank der Umsatz um etwa 40%

und blieb dann längere Zeit hindurch konstant.

Hier seien auch noch einige ähnliche Untersuchungsergebnisse an wirbellosen Tieren erwähnt. BETHE⁶ hat festgestellt, daß der stündliche Sauerstoffverbrauch

¹ RUBNER, M.: Gesetze d. Energieverbrauchs bei der Ernährung, S. 275. Berlin Wien 1902.

² BENEDIKT, F. G.: Carnegie Publ. 203. Washington 1915. - Siehe ferner F. RABE: Dtsch. med. Wschr. Nr. 40 (1919).

³ GRAFE, E.: Erg. Physiol. 21 H. (1923). ⁴ LINDSTEDT, PH.: Z. Fischerei 14, 193 (1914).

⁵ HILL, A. V.: J. of Physiol. 43, 379 (1911).

⁶ BETHE, A.: Pflügers Arch. 142, 314 (1911).

von *Aplysia punctata* innerhalb 28 Stunden um 25% abnahm, wobei noch berücksichtigt werden muß, daß die Tiere schon 30 Stunden vor Beginn der Untersuchung hungerten.

	1. Stunde 18°	2. Stunde 17,5°	4. Stunde 15°	22. Stunde 18°	28. Stunde 18°
	O ₂ -Verbrauch pro Stunde in mg				
Tier A (58 g) .	3,29	3,00	2,24	2,65	2,52
Tier B (65 g) .	2,80	2,74	1,95	2,37	2,16

Auch in den LESSERSchen¹ Versuchen an Regenwürmern sinkt der tägliche Sauerstoffverbrauch von einem Durchschnittswert von 0,074 g (pro 15 Tiere) während der ersten 9 Hungertage auf 0,052 g ab.

Die Herabsetzung der Stoffwechselintensität im Hungerzustande ist also als eine typische Erscheinung bei den verschiedensten Tierarten festzustellen. Bei Nahrungszufuhr wird die Stoffwechselintensität erhöht, und beim Hungern mit der allmählichen Abnahme der Nährstoffvorräte bis zu einem Minimalumsatz herabgesetzt. Ganz ähnlich scheinen ja auch, wie aus dem voranstehenden Kapitel hervorgeht, die Verhältnisse für die Abhängigkeit des Stoffwechsels vom Sauerstoffgehalt des umgebenden Mediums zu sein. Auch hier zeigt sich die Tendenz, bei Sauerstoffmangel einen Minimalumsatz durch anaerobe Prozesse aufzubringen, während durch übernormale O₂-Zufuhr die Stoffwechselprozesse bei vielen Tieren, wenigstens bei vielen niederen, gesteigert werden können.

Auch nach den Erfahrungen über die Abhängigkeit des Stoffwechsels von der Nahrungszufuhr ist die PFLÜGERSche Auffassung, daß die Zelle ihren Stoffumsatz autonom reguliert, selbst für die höheren Tiere nicht ohne weiteres gültig.

d) Ruhezustände.

Die im voranstehenden Kapitel besprochenen Veränderungen des Stoffwechsels sind durch Mangel oder Überfluß an Oxydationsmaterial oder an Sauerstoff unmittelbar ausgelöst. Nun sind aber auch Bedingungen bekannt, unter denen der Organismus seine Zersetzungsgröße in nur unvollkommen erklärbarer Abhängigkeit von den Faktoren der Außenwelt verändert.

Ein charakteristischer Zustand dieser Art besteht während des „Winterschlafes“ warm- und kaltblütiger Tiere. Wenn auch bei winterschlafenden Heterothermen schon durch die Ausschaltung der Wärmeregulation eine ungleich stärkere Herabsetzung der Verbrennungsprozesse zustande kommt, als bei den meisten Poikilothermen während der Winterruhe beobachtet wurde, so ist doch bei allen in Betracht kommenden Tieren die gleiche Eigentümlichkeit festzustellen: Der Stoffwechsel befindet sich auf einem viel niedrigeren Niveau als in den wärmeren Jahreszeiten, so daß der Umsatz bei winterruhenden Tieren unter gleichen Versuchsbedingungen erheblich niedriger gefunden wird als bei normalen „aufgeweckten“ Tieren. Über den Winterschlaf der warmblütigen Säugetiere siehe S. 419 und dies. Handb. 17.

Bei Winterfröschen ist der durchschnittliche Sauerstoffverbrauch um ca. 50% niedriger als bei Sommerfröschen (s. S. 457). Auch bei anderen kaltblütigen Wirbeltieren ist der Stoffwechsel während des Winters anscheinend starker herabgesetzt, als dem Temperaturgesetz entspricht. So hat z. B. NECHELES² festgestellt, daß der O₂-Verbrauch bei einem in winterschlafähnlichem Zustand aufgefundenen Salamander um die Hälfte kleiner war als beim gleichen Tier 8 Tage später, nach-

¹ LESSER, E. J.: Z. Biol. 50, 421 (1908).

² NECHELES, H.: Pflügers Arch. 204, 72 (1924).

dem es aus dem Winterschlaf erwacht war. Ebenso verfallen verschiedene Fischarten, z. B. Forellen bei 2° und Aale bei 4–6° in einen winterschlafähnlichen Zustand¹.

Auch bei Wirbellosen, insbesondere bei *Lumbricus terrestris*, ferner bei einigen Mollusken, Crustaceen und Insekten scheint während des Winters ein Zustand herabgesetzter Stoffwechselaktivität zu bestehen².

NECHELES³ fand den Sauerstoffverbrauch bei Wespen während der Winterruhe um die Hälfte niedriger als bei normalen Tieren, die auf die gleiche Versuchstemperatur abgekühlt waren, und nach HESSE ist der Gaswechsel bei eingedeckelten Weinbergschnecken weniger intensiv als bei kriechenden Tieren, eine Erscheinung, die der Forscher selbst allerdings nur auf die Bewegungslosigkeit der winterruhenden Tiere zurückführen will.

Besonders wichtig sind in diesem Zusammenhang die Befunde von WEINLAND an Teichmuscheln, die länger als ein Jahr bei kühlen Temperaturen im Hungerzustand gehalten wurden. Im Laufe der Untersuchungszeit sank der Sauerstoffverbrauch periodenweise auf $\frac{1}{10}$ bis $\frac{1}{13}$ des normalen Wertes ab. Diese Stadien herabgesetzter Stoffwechselintensität waren häufiger unterbrochen durch eine vorübergehende Gaswechselsteigerung, die man geradezu als Aufwachen aus dem Ruhezustand betrachten kann. WEINLAND nimmt an, daß der Stoffwechselintensität ein jeweils verschiedener „Aktivitätszustand des Protoplasmas“ entspricht, der vom Organismus selbst herbeigeführt wird. Er konnte zeigen, daß diese Stoffwechseländerungen bis zu einem gewissen Grade unabhängig von Temperatur und Ernährungszustand eintreten.

Daß aber doch bei den Einflüssen der Jahreszeit die Temperaturveränderung von besonderer Bedeutung für den Stoffwechsel ist, konnte wenigstens für den Frosch experimentell bewiesen werden. Hält man Winterfrösche mehrere Tage bei einer Temperatur von 25–28°, so tritt mit gesteigerter Lebhaftigkeit eine Vermehrung des „Lactacidogens“ des Muskels ein⁴, eine Erscheinung, die für Sommerfrösche charakteristisch ist. Leider stehen Umsatzbestimmungen an „künstlichen“ Sommerfröschen und Winterfröschen noch aus.

Wenn wir also auch annehmen müssen, daß die verschiedene Stoffwechselaktivität bei Winter- und Sommertieren durch den Zustand des Protoplasmas selbst bedingt ist, und daß der jahreszeitliche Rhythmus des Stoffwechsels sich wohl im Laufe der phylogenetischen Entwicklung verankert hat, so ist doch nicht zu verkennen, daß letzten Endes auch beim Einzelindividuum die äußeren Einflüsse für den jeweiligen „Aktivitätszustand des Protoplasmas“ mitverantwortlich sind.

Als Ruhezustand von ganz ähnlichem Charakter betrachtet WEINLAND auch den „Trockenschlaf“, der bei Landmollusken, Regenwürmern und Copepoden während der Sommermonate eintritt. Wie weit die Stoffwechselintensität bei diesen Eintrocknungen herabgesetzt wird, ist nicht untersucht.

Es sind auch Zustände verminderter Vitalität beobachtet worden, die mit Vereinfachung des organisierten Materials einhergehen. Als Rückbildungen dieser Art sind z. B. die Reduktionskörper der Schwämme und ähnliche Erscheinungsformen bei den Hydroidpolyphen bekannt⁵.

Es wurde im Voranstehenden gezeigt, daß die Intensität der Stoffwechselprozesse innerhalb gewisser durch die Organisation der Zelle bestimmter Grenzen

¹ KESTNER, O. u. R. PLAUT: Zus. Darst. 1.

² WEINLAND, E.: Z. Biol. **69**, 1 (1920). ³ NECHELES: Zitiert auf S. 405.

⁴ LAWACZECK, H.: Hoppe-Seylers Z. **113**, 301 (1921).

⁵ In diesem Zusammenhang soll auch der Befund erwähnt werden, daß gewisse Turbellarien nach längerem Aufenthalt in sauerstoffarmem Wasser die ganze hintere Hälfte ihres Körpers abstoßen. Siehe S. 434.

vom Angebot der reagierenden Stoffe abhängig ist. Diese Abhängigkeit ist der letzte Ausdruck des Massenwirkungsgesetzes, das in einem so komplizierten System, wie es schon die einzelne, lebende Zelle darstellt, durch das Zusammenwirken von chemischen und physikalischen Prozessen verdeckt wird.

e) Die Abhängigkeit des Stoffwechsels von der Temperatur.

Nach der VAN'T HOFESchen Temperaturregel steigt die Reaktionsgeschwindigkeit bei den meisten chemischen Vorgängen bei einer Temperaturerhöhung um 10° auf das doppelte bis dreifache. Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Temperatur wird durch eine Exponentialkurve wiedergegeben, die um so steiler verläuft, je höher der Temperaturkoeffizient ist.

Dieser wird meist für ein Intervall von 10° angegeben. Er ist durch das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten bei Temperaturen bestimmt, die um 10° verschieden sind, und kann aus den Reaktionsgeschwindigkeiten bei 2 beliebigen Temperaturen nach der Formel

$$Q_{10} = \left(\frac{V_1}{V_2} \right)^{\frac{10}{t_1 - t_2}}$$

berechnet werden, in der V_1 und V_2 die Reaktionsgeschwindigkeiten bei den Temperaturen t_1 bzw. t_2 bedeuten. Q_{10} gibt also an, um das Wievielfache die Reaktionsgeschwindigkeit bei einer Temperaturerhöhung um 10° gesteigert wird.

Bei mittleren Temperaturen ist der Temperaturkoeffizient der meisten chemischen Reaktionen weitgehend konstant, während er bei hohen Wärmegraden abnimmt und bei tiefen Temperaturen größer wird. (Literatur s. bei KANITZ¹.)

Der Einfluß der Temperatur auf die Lebensprozesse zeigt sich besonders sinnfällig bei Entwicklungsvorgängen. OSCAR HERTWIG² hatte schon 1890 in seinen Studien an Froscheiern die Gültigkeit der VAN'T HOFF-COHESENSchen Regel für die Temperaturabhängigkeit der Entwicklungsgeschwindigkeit in Betracht gezogen. PETER³ und ABEGG⁴

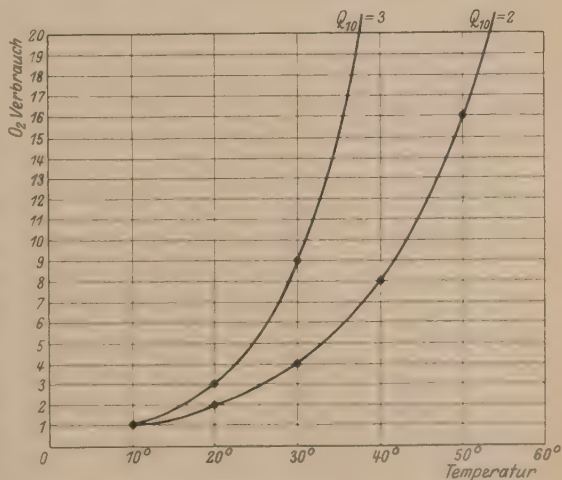


Abb. 30. Stoffwechsel-Temperaturkurve. Für $Q_{10}=2$ und $Q_{10}=3$

$$y = k \cdot Q_{10}^{\frac{t}{10}} \quad (k = \frac{1}{2} \text{ bzw. } \frac{1}{3}).$$

bestimmten einige Jahre später den Temperaturkoeffizienten für die Entwicklung verschiedener Eier und fanden ihn von ganz ähnlicher Größe wie bei chemischen Reaktionen. Es ergab sich u. a., daß eine Temperaturerhöhung von 10° die Entwicklung von Seeigeln um das 2.13-2.15fache, die von Froscheiern um das 2.86fache beschleunigt.

¹ KANITZ, A.: Temperatur und Lebensvorgänge, s. bes. S. 5. Berlin 1915.

² HERTWIG, O.: Arch. mikrosk. Anat. **51**, 319 (1898).

³ PETER, K.: Arch. Entwicklungsmechanik **20**, 130 (1905).

⁴ ABEGG, R.: Z. Elektrochem. **11**, 528 (1905).

Daß die VAN 'T HOFFsche Regel auch bei vielen anderen Lebensvorgängen zum Ausdruck kommt, ist hauptsächlich von ARISTIDES KANITZ nachgewiesen worden. Dieser Forscher hat gezeigt, daß die Kohlensäureassimilation in den grünen Blättern der Pflanzen innerhalb eines größeren Temperaturintervalles der VAN 'T HOFFschen Regel folgt, die von ihm übrigens als Reaktionsgeschwindigkeit-Temperatur-Regel bezeichnet wurde. ABEGG¹ bewies später die Gültigkeit der RGT-Regel für den Prozeß der CO₂-Ausscheidung beim Frosch für Temperaturen zwischen 14 und 25°. Auf Veranlassung von J. LOEB untersuchte dann weiterhin CH. D. SYNDER die Schlagfrequenz des Frosch- und Schildkrötenherzens und fand auch hier die gleiche Abhängigkeit von der Temperatur, wie sie sich bei chemischen Reaktionen äußert. KANITZ selbst zeigte, daß die RGT-Regel nicht nur für den Rhythmus² der pulsierenden Vakuole der Paramäcien gilt, sondern auch für die Schlagfrequenz des Warmblüterherzens³. Auf Grund von Versuchsergebnissen OTTO FRANKS konnte er nachweisen, daß der Temperaturkoeffizient der Herztätigkeit innerhalb eines Temperaturbereiches von 18–38° annähernd konstant ist und beim Hunde ca. 2, beim Kaninchen ca. 3 beträgt. Auch für die Pulsation der Medusenglocke⁴, die man als eine primitive Analogie zum Herzschlag der höheren Tiere betrachten kann, wurde die RGT-Regel von KANITZ geprüft und bestätigt.

Die Abhängigkeit der Lebensvorgänge von der Temperatur kommt wohl am unmittelbarsten in den Untersuchungen des respiratorischen Gasaustausches zum Ausdruck. Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureproduktion sind ja eine Resultante der Stoffwechselvorgänge, die als chemische Reaktionen einen charakteristischen Temperaturkoeffizienten haben. Hier läßt sich also direkt nachweisen, wieweit die physikalischen Prozesse, die in der lebenden Zelle aufs innigste mit den chemischen Vorgängen verknüpft sind, die Temperaturkoeffizienten der letzteren beeinflussen. VERNON⁵ hatte in seiner schon mehrfach erwähnten Arbeit über den Stoffwechsel der niederen Meerestiere festgestellt, daß die Sauerstoffaufnahme bei den einzelnen Spezies in ganz verschiedenem Maße durch die Tem-

peratur beeinflusst wird. In nebenstehender Tabelle sind einige diesbezügliche Resultate des genannten Forschers zusammengestellt.

Tierart:	Stoffwechselsteigerung bei Temperatur- erhöhung von 10 auf 24°
<i>Beroë ovata</i>	auf das 5,1fache
<i>Cestis veneris</i>	„ „ 4,4 „
<i>Salpa tilesii</i>	„ „ 4,5 „
<i>Salpa pinnata</i>	„ „ 4,3 „
<i>Rhizostoma pulmo</i>	„ „ 3,7 „
<i>Carmarina hastata</i>	„ „ 2,2 „
<i>Pterotrachea coronata</i>	„ „ 3,2 „
<i>Octopus vulgaris</i>	„ „ 2,5 „
<i>Thetys leporina</i>	„ „ 2,0 „
<i>Amphioxus</i>	„ „ 2,7 „
<i>Serranus scriba</i>	„ „ 2,6 „
<i>Heliastes chromis</i>	„ „ 1,9 „

VERNON zog aus diesen Ergebnissen den Schluß, daß die durch die Temperaturerhöhung bedingte Umsatzsteigerung von der Differenzierung und Entwicklungsstufe der einzelnen Tiere abhängig wäre. Denn die höher organisierten Lebewesen, z. B. die Fische und Mollusken, zeigten in seinen Untersuchungen wesentlich niedrigere Tempera-

turkoeffizienten als die auf primitiver Entwicklungsstufe stehenden Quallen und Tunicaten.

Aus den neueren Arbeiten, in denen der respiratorische Gaswechsel mit besserer Methodik bei verschiedenen Temperaturen untersucht wurde, geht

¹ ABEGG, R.: Z. Elektrochem. **33**, Nr 33 (1905).

² KANITZ, A.: Biol. Zbl. **27**, 11 (1907).

³ KANITZ, A.: Pflügers Arch. **118**, 601 (1907).

⁴ KANITZ, A.: Biochem. Zbl. **11**, Ref. Nr 2891 (1911).

⁵ VERNON, H. M.: J. of Physiol. **19**, 18 (1895).

hervor, daß die Temperaturkoeffizienten innerhalb eines größeren Temperaturbereichs nicht konstant bleiben, sondern in den meisten Fällen bei höherer Temperatur kleiner werden¹. Dadurch kommt eine Kurve zustande, die einen gestreckteren Verlauf nimmt, als der Exponentialkurve entspricht.

In neuerer Zeit hat sich besonders KROGH² mit den Abweichungen der VAN 'T HOFFschen Regel für den Tierkörper befaßt. Von der Erfahrung ausgehend, daß die Temperaturkoeffizienten für die tierischen Prozesse fast nie für mehrere Intervalle konstant gefunden, sondern mit steigender Temperatur kleiner werden,

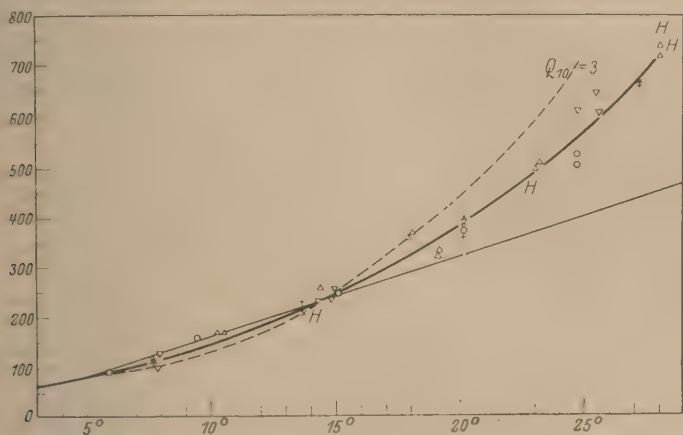


Abb. 31. RGT-Kurve bei Wirbeltieren. $\times$ enthränte Kröte; $+$ narkotisierter Frosch; o kurarierter Frosch; ∇ Normalfisch; Δ narkotisierter Fisch; H Hund. (Die Stoffwechselwerte in willkürlichen Einheiten.) (Nach KROGH.)

glaubt er die Beziehung zwischen Stoffwechsel und Temperatur ganz allgemein durch eine besondere Kurve, die sog. Normalkurve, wiedergeben zu können, die etwa in der Mitte zwischen einer geraden Linie und einer Exponentialkurve verläuft. Der Forscher nimmt an, daß die durch Temperatursteigerung hervorgerufene Erhöhung des Gesamtumsatzes in früheren Versuchen zum Teil auf eine Zunahme des Bewegungstriebes und auf eine dadurch verursachte Vermehrung des Arbeitsumsatzes zurückzuführen sei. Er hat sich daher bemüht, die wirkliche Stoffwechseltemperaturkurve von völlig bewegungslosen Tieren zu finden. Dementsprechend bestimmte er den Sauerstoffverbrauch von Mehlkaferpuppen³ und von verschiedenen höheren Tieren⁴, die durch Narkose, Enthirnung oder Curare bewegungslos gemacht waren. Die Auswertung der gefun-

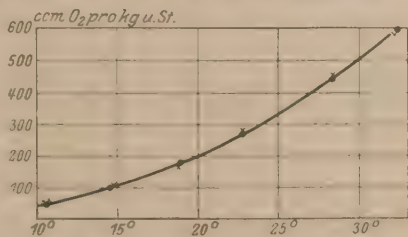


Abb. 32. Stoffwechseltemperaturkurve der Mehlkaferpuppe. (Nach KROGH.)

¹ Auch die Temperaturkoeffizienten der chemischen Reaktionen nehmen mit steigender Temperatur in geringem Maße ab. Innerhalb des für die Lebensprozesse in Betracht kommenden Temperaturintervalles bleiben sie aber praktisch konstant.

² KROGH, A.: Internat. Z. physik.-chem. Biol. **1**, 491 (1914).

³ KROGH, A.: Z. allg. Physiol. **16**, 178 (1914). — Siehe ferner A. KROGH: Biochem. Z. **62**, 266 (1914).

⁴ KROGH, A.: Internat. Z. physik.-chem. Biol. **1**, 491 (1914).

denen Zahlen ergab Kurven, die tatsächlich wesentlich flacher verlaufen als die ihnen entsprechenden Exponentialkurven. Die bei Wirbeltieren erhaltenen Werte liegen auf ein und derselben Kurve, wenn man bei allen Tieren jeweils den Sauerstoffverbrauch bei bestimmter Temperatur als Einheit wählt. Siehe Abb. 31.

Berechnet man die Temperaturkoeffizienten für das erste Zehngradintervall, so ergibt sich bei den Wirbeltieren für Q_{10} ein Wert von 3, bei der Mehlkäferpuppe ein Wert von 4. Die von KROGH gefundenen Kurven liegen jeweils zwischen den Exponentialkurven und geraden Linien, die durch zwei bei niederen Temperaturen gefundene Ordinatenwerte bestimmt sind.

T. ELLINGER¹, der den Stoffwechsel von *Pulex annulatus* und einigen anderen Insekten bei verschiedenen Temperaturen untersuchte, fand eine Temperaturkurve, die mit der „Normalkurve“ für die Tenebriopuppe völlig übereinstimmt. Der genannte Forscher schließt sich der KROGHschen Auffassung an, daß die „Normalkurve“ ganz allgemein als die Temperaturkurve des ruhenden Organismus zu betrachten sei.

VON BUDDENBROCK und VON ROHR² sahen bei Gelegenheit ihrer Untersuchungen an der indischen Stabheuschrecke, die wegen ihres Starrezustandes bei Tageslicht zu derartigen Untersuchungen besonders geeignet ist, daß die Atmungskurve dieses Insektes weder der RGT-Regel folgt, noch mit der KROGHschen Normalkurve übereinstimmt. Die Sauerstoffaufnahme steigt vielmehr genau proportional mit der Temperaturerhöhung an; dementsprechend nimmt die Temperaturkurve einen völlig gradlinigen Verlauf. Weil sich hiermit ein Gegensatz zwischen den Befunden KROGHs und den Ergebnissen der vorhergenannten Forscher ergab, dehnten diese ihre Untersuchungen auf eine größere Anzahl von verschiedenartigen Insekten³ aus. Da absolute Bewegungslosigkeit Erfordernis war, wählten sie einerseits Puppen verschiedener Schmetterlingsarten und der Fleischfliege und andererseits Raupen während der Häutung; diese letzteren verhalten sich während des Häutungsprozesses, der mehrere Tage dauert, völlig ruhig. Bei den Puppen der genannten Insekten ergaben sich ganz in Übereinstimmung mit den Ergebnissen an *Dixippus morosus*-Kurven, die fast völlig geradlinig verlaufen und nur in ihrem unteren Teil eine leichte Krümmung im Sinne einer Exponentialkurve aufweisen. Im Gegensatz dazu gleichen die an den Raupen erhaltenen Temperaturkurven der KROGHschen Normalkurve. VON BUDDENBROCK und VON ROHR nehmen an, daß im letzten Falle eine Überlagerung des Ruhestoffwechsels infolge der energischen sekretorischen Prozesse während der Häutung zustande gekommen ist. Die genannten Forscher vertreten die Meinung, daß die Stoffwechseltemperaturkurve bei allen Tieren eine Gerade sein müßte.

Nach ihrer Auffassung wird bei den höheren Organismen durch die Herztätigkeit und andere Organfunktionen eine Überlagerung der wirklichen Temperaturkurve verursacht. Wenn man in einem komplizierten Organismus die Stoffwechseltemperaturkurve bestimmt, so wird diese immer eine Resultierende der Einzelkurven aller am Stoffwechsel teilnehmenden Zellsysteme und ihrer Einzelprozesse darstellen. Es drängt sich daher die Frage auf, ob man überhaupt relativ stärkere Steigerungen einzelner Lebensprozesse bei Temperaturerhöhung, soweit sie durch chemische Reaktionen ausgelöst werden, als Überlagerung des Ruheumsatzes betrachten darf. Wenn man schon die Temperaturkurve für einen so komplexen Vorgang, wie ihn der Gesamtstoffwechsel der höheren Tiere darstellt, bestimmt, so muß der Temperaturkoeffizient nach unserem Ermessen als eine charakteristische Größe unter diesen oder jenen Bedingungen hingenommen werden.

Als weitere Belege für die Tatsache, daß die Temperaturkoeffizienten des Stoffwechsels mit steigender Temperatur stark abnehmen, seien noch die Unter-

¹ ELLINGER, T.: Internat. Z. physik.-chem. Biol. **2** (1915).

² BUDDENBROCK, W. v. u. G. v. ROHR: Z. allg. Physiol. **20**, 111 (1922).

³ BUDDENBROCK, W. v. u. G. v. ROHR: Pflügers Arch. **194**, 468 (1922).

Untersuchungen von MITSCHELL¹ an verschiedenen Muscheln, die Ergebnisse von VERNON² an Schnecken und die Befunde von KROGH und EGE³ am Goldfisch erwähnt. Es ist besonders bemerkenswert, daß entsprechend der Ansicht v. BUDENBROCKS und v. ROHRs die Werte des Sauerstoffverbrauchs der bewegungslosen Muscheln bei verschiedenen Temperaturen auf einer geraden Linie liegen. Wertet man die Ergebnisse VERNONS aus, so erhält man eine schwach gekrümmte Kurve, wie sie auch KROGH und EGE am Goldfisch gefunden haben. In den Untersuchungen der letztgenannten Autoren sind die außerordentlich hohen Temperaturkoeffizienten im Bereich niedriger Temperaturen besonders auffällig.

Die Temperaturkurve, die sich aus LINDSTEDTS Versuchen an Schleien ergibt, stimmt ebenfalls mit der KROGHschen Normalkurve überein.

Aus den Untersuchungen KONOPACKIS⁴ am Regenwurm ergibt sich, daß der Temperaturkoeffizient für die Sauerstoffaufnahme annähernd konstant bleibt, während er für den Prozeß der CO₂-Ausscheidung mit steigender Temperatur kleiner wird.

Sauerstoffverbrauch in cem pro g u. 24 Stunden	Q ₁₀	Temperatur - °C	Kohlensäureausscheidung in cem pro g und 24 Stunden	Q ₁₀
0,362	2,05	2,5	0,274	2,21
0,676		10,7	0,546	
1,344	1,99	20,4	1,049	1,92
2,561	1,99	29,5	1,479	1,42

Aus der Tatsache, daß in diesen Untersuchungen der RQ bei höherer Temperatur kleiner wird, geht hervor, daß der Einfluß der Temperatur auf die an den einzelnen Nährstoffen und ihren Abbauprodukten vor sich gehenden Oxydationsprozesse ein verschiedener ist.

In den Untersuchungen von JOEL⁵ liegen übrigens die Werte der Sauerstoffaufnahme des Regenwurms bei 26,55°, 28,77° und 31° auf einer geraden Linie. Demnach sinkt bei diesen Temperaturen auch der Temperaturkoeffizient des O₂-Verbrauchs.

Über die Abhängigkeit der Entwicklungsvorgänge von der Temperatur liegen weitere interessante Untersuchungen von J. LOEB⁶ und von A. KROGH⁷ vor. Der erstgenannte Forscher bestimmte an Seeigelleiern (*Strongylocentrotus purp.*) die Zeitdauer bis zur ersten Furchung und berechnete daraus den Temperaturkoeffizienten der Entwicklungsgeschwindigkeit. Dabei ergaben sich nebenstehende Werte:

Temperaturintervall - °C	Q ₁₀
3—13	3,91
4—14	3,88
5—15	3,52
7—17	3,27
9—19	2,04
10—20	1,90
12—22	1,74

¹ MITSCHELL, P. H.: Bull. U. S. Bur. of fisheries **33**, 153 (1915).

² VERNON, H. M.: J. of Physiol. **17**, 277 (1895).

³ KROGH, A. u. R. EGE: Rev. ges. Hydrobiol. u. Hydrogeogr. **7**, 48 (1914).

⁴ KONOPACKI, M.: Anz. Akad. d. Wissensch. Krakau, math.-nat. Kl. **1907**, 357.

⁵ JOEL, A.: Hoppe-Seylers Z. **107**, 231 (1919).

⁶ LOEB, J.: Pflügers Arch. **124**, 37 (1908).

⁷ KROGH, A.: Z. allg. Physiol. **16**, 163 (1914).

An Eiern von *Arbacia* untersuchten LOEB und WASTENEYS¹ die Temperaturquotienten der Oxydations- und der Entwicklungsgeschwindigkeit. Dabei ergab sich, daß der Temperaturkoeffizient der Entwicklungsgeschwindigkeit bei tieferen Temperaturen sehr hohe Werte annimmt und beim Übergang zu mittleren und höheren Temperaturen fortlaufend abnimmt, während Q_{10} für die Oxydationsvorgänge nur bei höheren Temperaturen kleiner wird, bei tieferen und mittleren aber einen konstanten Wert beibehält.

Die Untersuchungen der letztgenannten Autoren zeigen weiterhin, daß die Entwicklungsgeschwindigkeit außer von den Oxydationsvorgängen noch von

Temperaturintervall	Q_{10}	
	der Oxydations- geschwindigkeit	der Entwicklungs- geschwindigkeit
3 —13	2,18	—
5 —15	2,16	—
7 —17	2,0	—
8 —18	—	6,0
9 —19	—	4,0
10 —20	2,17	3,9
12 —22	—	3,3
13 —23	2,45	3,3
15 —25	2,24	2,6
17 —27	2,0	—
17½ —27½	—	2,2
20 —30	1,96	1,7
22 —32	1,4	—

anderen Prozessen abhängig ist, die einen besonders hohen Temperaturkoeffizienten haben. LOEB² hatte früher schon festgestellt, daß die Entwicklungsvorgänge mit Oxydationsprozessen zwangsläufig verbunden sind und daß die Zellteilung durch O_2 -Mangel völlig unterbunden werden kann. Andererseits geht aus Arbeiten WARBURGS³ hervor, daß die Entwicklung keine notwendige Vorbedingung für die Veränderung der Oxydationsgeschwindigkeit

nach der Befruchtung darstellt, ein Befund, der die oben erwähnten Ergebnisse von LOEB und WASTENEYS erklärt.

KROGH⁴ hat den Temperaturkoeffizienten der Furchungsgeschwindigkeit für verschiedene Entwicklungsstadien von *Rana butyrhina* bestimmt. Für das Stadium bis zur ersten Furchung ist die Temperaturkurve zwischen 7 und 12 eine Gerade; auch in 5 späteren Entwicklungsstadien nimmt der Temperaturkoeffizient mit steigender Temperatur ab, und zwar in folgender Weise:

Temperatur ° C	Temperatur- koeffizient
8,5 —12°	5,3
12,0 —16°	3,25
18,0 —25°	1,9

In einer anderen Untersuchungsreihe bestimmte KROGH⁵ den Temperaturkoeffizienten der Metamorphosegeschwindigkeit der Mehlkäferpuppe. Auch hier ergab sich eine nur wenig gekrümmte Kurve, die zwischen 18—30° als Gerade verläuft (s. S. 443). Für die Entwicklungsgeschwindigkeit der Fischeier scheint die Temperaturkurve ebenfalls eine Gerade zu sein. (S. KANITZ⁶.)

In den neueren Untersuchungen weicht also der Verlauf der RGT-Kurve von der einer Exponentialkurve insofern ab, als er mehr oder weniger einer geraden Linie ähnlich ist. Der Temperaturkoeffizient nimmt dementsprechend schon bei nahe aufeinanderfolgenden Temperaturintervallen in wesentlich stärkerem Maße ab, als wir es von irgendwelchen chemischen Reaktionen kennen. KANITZ⁶ macht mit Recht darauf aufmerksam, daß der Zellstoffwechsel sich in einem heterogenen System abspielt und daß darauf wohl das starke Fallen des Temperaturkoeffizienten zurückzuführen sein dürfte.

¹ LOEB, J. u. H. WASTENEYS: *Biochem. Z.* **36**, 345 (1911).

² LOEB, J.: *Pflügers Arch.* **62**, 249 (1896).

³ WARBURG, O.: *Hoppe-Seylers Z.* **66**, 305 (1910).

⁴ KROGH, A.: *Z. allg. Physiol.* **16**, 163 (1914).

⁵ KROGH, A.: *Z. allg. Physiol.* **16**, 178 (1914).

⁶ KANITZ, A., *Temperatur- u. Lebensvorgänge*. Berlin 1915.

Nach den neueren Untersuchungen über die Energieumwandlungen in der Zelle sind die chemischen Reaktionen mit physikalisch-chemischen Vorgängen in den Zellkolloiden aufs innigste verbunden¹. Kolloidvorgänge, deren Natur noch nicht geklärt ist, von denen wir aber wissen, daß sie durch Ionen „gesteuert“ werden, vermitteln die Energieübertragung von exothermen Reaktionen auf endotherme Vorgänge und die Umwandlung von einer Energieform in die andere. Nun gilt das Temperatugesetz in der ursprünglichen Form nur für rein chemische Vorgänge, und es wird nach den obigen Darlegungen wahrscheinlich, daß die Abnahme der Temperaturkoeffizienten mit steigender Temperatur durch das Zusammenwirken von chemischen und physikochemischen an den Kolloiden sich abspielenden Prozessen bedingt ist. Denn viele physikalisch-chemische Vorgänge werden durch die Temperatur nicht oder nicht in dem Maße beeinflusst wie die chemischen Prozesse, und sie üben daher mit großer Wahrscheinlichkeit nach dem Prinzip des langsamsten Vorganges bei Temperatursteigerungen eine hemmende Wirkung auf die chemischen Prozesse aus².

PÜTTER nimmt an, daß der Temperaturkoeffizient der Gesamtvorgänge im allgemeinen derjenige des jeweils begrenzenden Prozesses selbst sei. Er hält es weiterhin für wahrscheinlich, daß in jenen Fällen, in denen der Wert von Q_{10} nennenswert unter 2 bleibt, irgendein physikalischer Prozeß die Umsatzsteigerung hemmt.

Wenn verschiedene Vorgänge auf den Stoffwechsel hemmend einwirken, so wird die Stoffwechselintensität nach PÜTTER durch denjenigen Vorgang bestimmt, der am meisten schädigt. So können sich bei besonders hohen, an den Grenzen biologischen Geschehens liegenden Temperaturen zwei Exponentialfunktionen gegenseitig überlagern, nämlich einerseits die chemische Hauptreaktion, die den gleichen Temperaturkoeffizienten wie bei mittleren Temperaturen aufweist, und andererseits die Gegenreaktion, deren oft außergewöhnlich hohe Temperaturkoeffizienten durch Multiplikation oder als Potenz der einfachen Q_{10} -Werte entstanden sind. Damit erklärt PÜTTER die Erscheinung, daß viele biologische Vorgänge von einem bestimmten Punkte ab durch weitere Temperaturerhöhung nicht mehr beschleunigt, sondern verlangsamt werden; in der Temperaturkurve kommt dadurch ein Maximum zustande.

Derartige Temperaturoptima des Stoffwechsels hat in neuerer Zeit JOEL³ bei verschiedenen niederen Tieren beobachtet.

Die RGT-Kurve des Sauerstoffverbrauchs von *Rana fusca* z. B. erreicht bei 24–26° ein scharf begrenztes Maximum, um dann wieder abzusinken. Demgegenüber steigt die CO_2 -Produktion in dieser, wie auch in den übrigen Untersuchungsreihen entsprechend der VAN 'T HOFESchen Regel weiter an. Demnach scheinen nur die Oxydationsprozesse und die mit ihnen zusammenhängenden assimilatorischen Vorgänge ein Optimum innerhalb der physiologischen Temperaturbreiten zu haben. Bei weitgehender Überschreitung dieses Optimums kommen die Assimilationsprozesse völlig zum Stillstand. Der absteigende Ast der von JOEL für den Sauerstoffverbrauch gefundenen Kurve könnte demnach durch Überlagerung der Oxydationskurve mit der Kurve von bestimmten Inaktivierungsvorgängen zustande kommen, die einen besonders hohen Temperaturkoeffizient haben.

Die Temperaturoptima einzelner Stoffwechselvorgänge sind also nach dem oben Gesagten durch Hemmungs- oder Inaktivierungsvorgänge bedingt, die wahrscheinlich mit Veränderungen an den Eiweißkörpern (und Fermenten) einhergehen. Denn wir kennen an diesen physikalisch-chemische Vorgänge, die einen besonders hohen Temperaturkoeffizienten haben und gerade bei den in Betracht kommenden Temperaturen deutlich in Erscheinung treten. Hier sei besonders an die Wärme-

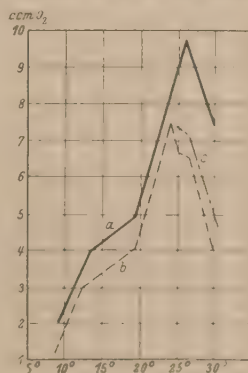


Abb. 33. Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauchs von der Temperatur *a* bei *Rana fusca* *b* bei *Pelobates fuscus*. (NACH JOEL.)

¹ EMBDEN, G. u. H. JOST: Hoppe-Seylers Z. **165**, 224 (1927).

² S. hierzu A. PÜTTER: Z. allg. Physiol. **16**, 574 (1914) (s. dort auch Literatur).

³ JOEL, A.: Hoppe-Seylers Z. **107**, 231 (1919).

starre des Froschmuskels erinnert, die durch eine ganz minimale Überschreitung einer bestimmten Grenztemperatur zustande kommen kann. Auch die alterungsartigen Veränderungen am Muskel, die ja nach EMBDEN¹ die fermentativen Assimilationsprozesse mehr und mehr unmöglich machen, und die vielleicht ganz ähnlicher Natur sind wie diejenigen, die bei der Wärmostarre auftreten, haben einen außerordentlich hohen Temperaturkoeffizienten. Es ist demnach nicht ausgeschlossen, daß das Temperaturoptimum der Assimilationsprozesse auf den hohen Temperaturkoeffizienten von Kolloidzustandsveränderungen² der Eiweißkörper zurückzuführen ist.

In diesem Zusammenhange sind auch die LOEBschen³ Untersuchungen über das Abhängigkeitsverhältnis von Lebensdauer und Temperatur besonders interessant. Der genannte Forscher bestimmte die Lebensdauer von Seeigeleiern bei verschiedenen Temperaturen und errechnete daraus einen Temperaturkoeffizienten von $Q_{10} = 1000$, ein Wert, der von ganz anderer Größenordnung ist als der Temperaturkoeffizient der Entwicklungsvorgänge (s. o.). LOEB schließt daraus, daß diejenigen Prozesse, die das Altern und den natürlichen Tod bedingen, vollständig verschieden sind von jenen, die die Entwicklung bestimmen. Auf die Verschiedenheit der Temperaturkoeffizienten für Alterung und Entwicklung führt LOEB auch die Tatsache zurück, daß die kälteren Meeresgegenden eine mannigfaltigere und reichere Planktonfauna aufweisen, als die Meere der heißen Zonen. Durch eine Temperatursenkung um 10° wird ja die Entwicklung nur um das Zwei- bis Dreifache verlangsamt, das Absterben aber um das Tausendfache, so daß in kälteren Meeren mehr Generationen nebeneinander vorkommen als in warmen Meereszonen. Die Behauptung LOEBs, daß das Plankton kälterer Meere reicher sei als das der wärmeren, wurde übrigens von einigen Forschern bestritten. (Lit. s. bei KANITZ.)

Im Anschluß an die LOEBschen Untersuchungen machte KANITZ⁴ darauf aufmerksam, daß die Gültigkeit des Temperaturnetzes für die biologischen Vorgänge nicht nur bei höheren, sondern auch bei den tieferen Temperaturen begrenzt ist. Bei einer bestimmten niedrigen Temperatur wird die Geschwindigkeit der Lebensvorgänge unmeßbar klein, und der Temperaturkoeffizient nimmt ebenso wie bei höheren Temperaturen einen unverhältnismäßig hohen Wert an. Der genannte Forscher wirft in Zusammenhang damit die Frage auf, ob vielleicht die hohen Temperaturkoeffizienten an den Grenzen biologischen Geschehens nicht auf ähnliche Vorgänge, etwa auf die Bildung und Vernichtung von Fermenten zurückzuführen seien.

Bevor wir die Abhängigkeit des Stoffwechsels der Warmblüter von der Temperatur betrachten, seien noch verschiedene Einrichtungen und Besonderheiten bei poikilothermen Tieren erwähnt, die im Sinne einer Temperaturregulierung wirken.

So wird z. B. behauptet, daß Blutegel bei Abkühlung des Wassers lebhafter werden, wodurch naturgemäß eine Steigerung der Wärmebildung verursacht wird.

Nach Beobachtungen von JOEL⁵ kommen Sumpfschnecken zwischen 25 und 30° an die Oberfläche des Wassers und kriechen weit aus dem Gehäuse heraus;

¹ EMBDEN, G. u. H. JOST: Zitiert auf S. 413.

² Im tierischen Organismus werden sich derartige Kolloidveränderungen, die die assimilatorischen Prozesse mehr und mehr unmöglich machen, natürlich als Inaktivierungsvorgänge äußern, und es ist ja tatsächlich schwer auseinander zu halten, ob bei bestimmter Temperatursteigerung das Ferment selbst oder seine Begleittkolloide verändert werden, da wir über die Beziehungen zwischen Fermenten und Kolloiden noch nicht ausreichend orientiert sind.

³ LOEB, J.: Pflügers Arch. **124**, 411 (1908).

⁴ KANITZ, A.: Z. Biol. **52**, 139 (1909).

⁵ JOEL, A.: Hoppe-Seylers Z. **107**, 231 (1919).

dadurch wird bei diesen Tieren eine Wasserverdunstung ermöglicht, die ihre Eigentemperatur gegenüber der Außentemperatur bedeutend herabdrückt. Diesen Beobachtungen entsprechend zeigt die Stoffwechseltemperaturkurve von *Limnaeus stagnalis* gerade innerhalb des genannten Temperaturintervalls eine scharfe horizontal verlaufende Abknickung.

Besonders eindrucksvoll ist die Temperaturregulierung im Bienenstock. M. PARHON¹ fand, daß der Sauerstoffverbrauch der Bienen im Sommer mit steigender Temperatur abnimmt². Nach den Untersuchungen von GATES³, von PHILIPPS und DEMUTH⁴ und von ARMBRUSTER⁵ kommt es bei niederen Temperaturen durch lebhaftere Bewegung der Bienen zu beträchtlichen Temperatursteigerungen. Wenn die Temperatur im Stock sinkt, ballen sich die Bienen zu einer Traube zusammen, wobei die außenbefindlichen Tiere nach Abkühlung immer wieder in das Innere des Schwarmes kriechen. Ist die Temperatur im Stock auf etwa 13° gesunken, so lockert sich der Schwarm und entfaltet eine lebhafte Tätigkeit. Die motorische Unruhe der Bienen hält so lange an, bis die Temperatur des Stockes wieder auf ca. 25° gestiegen ist; alsdann kriechen alle Tiere wieder zu einer Traube zusammen. Auf diese Weise kommen periodische Temperaturschwankungen zustande, die sich alle 22–23 Stunden wiederholen (LAMMERTSche Periode). Während dieser Zeit werden ca. 15 l Sauerstoff aufgenommen und das gleiche Volumen Kohlensäure produziert; während des „Heizsprunges“ nehmen die Bienen annähernd 20 g Zucker aus den Vorratzzellen auf.

Bei *Periplaneta orientalis* (Küchenschabe) konnte NECHELES⁶ eine primitive chemisch und physikalisch, durch Wasserverdunstung, bedingte Wärmeregulierung feststellen, die sich bei Temperaturen unterhalb 13° und oberhalb 23° bemerkbar machte. In diesem Zusammenhang seien auch die Untersuchungen von J. HELLER⁷ an Deilephilapuppen erwähnt, deren Grundumsatz sich in den ersten Stadien der Metamorphose bei tieferen Temperaturen auf ein höheres Niveau einstellt als bei höheren Temperaturen. Bei Insekten scheinen also schon deutliche Ansätze zur Entwicklung einer chemischen und physikalischen Wärmeregulation vorhanden zu sein.

Bei den Fischen besteht im allgemeinen eine weitgehende Übereinstimmung zwischen Körper- und Außentemperatur; doch ist aus Untersuchungen FIBICHs⁸ bekannt, daß die Körpertemperatur von Forellen bei besonders lebhaften Bewegungen bis zu 3° über die Außentemperatur steigen kann.

Bei vielen Amphibien und Reptilien ist durch die Wasserverdunstung von der Körperoberfläche ein gewisser Schutz vor Überwärmung gegeben; dieser kann naturgemäß nur dann wirksam sein, wenn die Tiere sich in trockener bewegter Luft befinden. Im Wasser und in feuchter Luft nehmen sie sofort die Temperatur

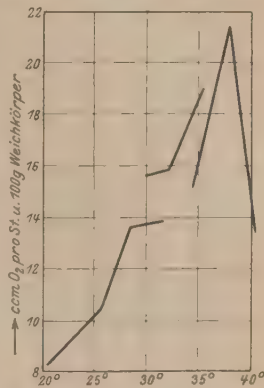


Abb. 34. Temperatur-Stoffwechselkurve von *Limnaeus stagnalis*. (NACH JOELL).

¹ PARHON, M.: Ann. des Sc. natur. 1909, T. 9, S. 1.

² Bei 25° soll der O₂-Verbrauch der Bienen nur etwa halb so groß sein wie bei 10°. Die Methodik dieser Untersuchungen wird als nicht ganz einwandfrei betrachtet.

³ GATES, B. N.: Bull. U. S. Agr. Dep. 1914, 96.

⁴ PHILIPPS, E. F. u. G. S. DEMUTH: Bull. U. S. Agr. Dep. 1914, 93.

⁵ ARMBRUSTER, L.: Der Wärmehaushalt im Bienenvolk. S. 120, Berlin 1923.

⁶ NECHELES, H.: Pflügers Arch. 204, 72 (1924).

⁷ HELLER, J.: Biochem. Z. 172, 74 (1926).

⁸ FIBICH, St.: Z. Fischerei 12, 29 (1905).

der Umgebung an. KREHL und SOETBEER¹ fanden beim Ochsenfrosch und beim Krokodil, daß die durch Wasserverdunstung bewirkte Wärmeabgabe in trockner heißer Luft 2–3mal größer sein kann als die von den Tieren selbst produzierte Energiemenge. Die auf diese Weise bewirkte Senkung der Eigentemperatur stellt für die in heißen wasserreichen Gegenden lebenden Kaltblüter eine lebenswichtige Einrichtung dar. Sie ist nur während des Lebens nachzuweisen, d. h. so lange, wie durch die Zirkulation der Haut ständig neue Wassermengen zugeführt werden. Bei toten Tieren ist die Wärmeabgabe unter den gleichen oben genannten Bedingungen nur geringfügig.

Die Abkühlung durch Wasserverdunstung von der Hautoberfläche ist naturgemäß bei den kleineren Froscharten unseres Klimas infolge ihrer relativ größeren Oberfläche noch entsprechend wirksamer. Unter besonders geeigneten Bedingungen ist die Eigentemperatur von Fröschen um 10–20° niedriger als die Außentemperatur².

VERNON³ machte seinerzeit die erstaunliche Feststellung, daß die Kohlensäureausscheidung von Fröschen bei Erwärmung innerhalb des Temperaturbereiches von 2–17,5° und bei Abkühlung von 17,5° auf 10° nahezu konstant blieb. Der Autor glaubte, daß es sich hierbei um einen nervös bedingten Wärmeregulationsmechanismus handelte. Daß die von VERNON beobachtete relative Konstanz der Stoffwechselintensität auf eine infolge der Wasserverdunstung nur geringfügige Temperaturänderung der Frösche selbst zurückzuführen war, ergibt sich schon aus seinen Angaben über die Versuchsanordnung: er ventilierte nämlich die Atmungsgefäße mit einem eigens getrockneten Luftstrom. Dafür, daß die Wasserverdunstung von der Hautoberfläche bei den Fröschen durch das Nervensystem beeinflußt wird, liegen bis heute keine Anhaltspunkte vor.

Ein besonders bemerkenswerter Schutzmechanismus wurde von KREHL und SOETBEER bei der Wüsteneidechse (*Uromastix*) festgestellt. In der heißen Wüstensonne färben sich die bei kühleren Temperaturen grauweißen Tiere fast schwarz und befördern dadurch noch die Aufnahme strahlender Wärme. Sobald aber die Eigentemperatur auf 41° gestiegen ist, wird die Haut der Tiere fast weiß und setzt einer weiteren Erwärmung großen Widerstand entgegen. Bei sinkender Außentemperatur wird auch die Hautfarbe wieder dunkel, und die Körpertemperatur bleibt noch lange Zeit höher als die Umgebung. Bei diesen Tieren ist eine Wasserverdunstung von der Hautoberfläche nicht festzustellen. Diese Einrichtung wäre auch für die Wüsteneidechse völlig unzweckmäßig und würde ihr den Aufenthalt in heißen wasserarmen Gegenden ganz unmöglich machen. Auch bei der heimischen Blindschleiche, die sich ja in felsiger, wasserarmer Umgebung aufhält, fehlt die Fähigkeit zur Wasserdampfabgabe fast völlig.

Als ein Zeichen chemischer Temperaturregulierung bei Reptilien faßte man früher die hohe Nesttemperatur unter den brütenden, fest zusammengewundenen Pythonweibchen auf. SOETBEER² hat aber nachgewiesen, daß es sich dabei nur um eine Wärmestauung handelt.

KREHL und SOETBEER haben gefunden, daß der relative Umsatz der von ihnen untersuchten poikilothermen Tropicntiere außerordentlich viel kleiner ist als der unserer heimischen Kaltblüter. Die genannten Forscher nahmen an, daß das Protoplasma der Tropicntiere sich der hohen Umgebungstemperatur „angepaßt“ habe. Sie hatten aber nicht berücksichtigt, daß es sich bei den Vertretern der Tropen um besonders große Tiere handelte. Wenn man den Umsatz auf die Größendimension G², die der Oberfläche proportional ist, umrechnet (s. VOIT⁴), so ergibt sich zunächst, daß die Unterschiede zwar bei 25 nicht mehr

¹ KREHL, L. u. F. SOETBEER, Pflügers Arch. **77**, 611 (1899).

² SOETBEER, F.: Arch. exp. Pharm. u. Path. **40**, 53 (1898).

³ VERNON, H. M.: J. of Physiol. **21**, 443 (1897).

⁴ VOIT, E.: Z. Biol. **41**, 113 (1901).

eträchtlich sind, daß aber die Energieproduktion pro Flächeneinheit beim Übergang zu höheren Temperaturen bei den Tropicntieren Alligator und Uromastix in wesentlich geringerem Maße ansteigt als bei den in gemäßigten Zonen lebenden Tieren, wie z. B. beim Ochsenfrosch und bei der grünen Eidechse.

	Gewicht	Temperatur	Stündl. Energieverbrauch in Cal.			Q_{10}
			absolut	pro Gewichtseinheit	pro Flächeneinheit	
Lacerta vir. . .	110	25,3°	0,09	0,8	3,92	
Rana mugiens .	600	25,3°	0,3	0,5	3,88	
Alligator . . .	1380	25,3°	0,41	0,3	3,31	
Uromastix . . .	1250	25,3°	0,32	0,26	2,76	
Lacerta vir. . .	110	37°	0,166	1,5	7,23	1,68
Rana mugiens .	600	37°	0,57	0,95	7,28	1,71
Alligator . . .	1380	37°	0,65	0,47	5,24	1,37
Uromastix . . .	1250	37°	0,5	0,4	4,31	1,46

Die Unterschiede in der Energieproduktion pro Flächeneinheit könnte man vielleicht mit der verschiedenen Größe der mittleren Arbeit bei den einzelnen Tieren in Zusammenhang bringen; denn es zeigt sich immer wieder, daß auch der Ruhestoffwechsel unter gleichen Bedingungen vom Temperament der Tiere abhängig ist.

Die Temperaturkoeffizienten sind bei den Tieren der heißen Zonen, bei Alligator lucius und Uromastix, beträchtlich niedriger als bei Lacerta und Rana mugiens, die in gemäßigten Temperaturen leben. Ob es sich bei den Tropicntieren tatsächlich um eine Anpassungserscheinung des Zellprotoplasmas handelt, oder um Äußerung einer primitiven Temperaturregelung, ist nicht nachzuweisen.

Während die Kaltblüter bezüglich ihrer Eigentemperatur geradezu als „Spielball der Umgebung“ zu betrachten sind, wirken beim Warmblüter chemische und physikalische Wärmeregulation in entgegengesetztem Sinne der Temperaturregel¹, so daß eine annähernd konstante Körpertemperatur resultiert.

Als chemische Wärmeregulation bezeichnet man jenen vom vegetativen Nervensystem abhängigen Mechanismus, durch den die Intensität der Stoffwechselvorgänge primär beeinflusst wird. Als physikalische Wärmeregulation werden alle diejenigen Einrichtungen zusammengefaßt, durch die sekundär die Wärmeabgabe verhindert oder erhöht werden kann, z. B. die Gefäßregulierung der Haut, die Wasserdampfabgabe durch die Haut oder bei der Atmung (Achseln). Bei stärkerer Abkühlung wird beim Warmblüter die Muskelaktivität angeregt und damit der Gesamtstoffwechsel erhöht; dies wird entweder rein reflektorisch bewirkt (Muskelzittern) oder aber durch Vermittlung des Großhirns.

Nach HILL² ist die Energieproduktion des Frosches auf Gewichtseinheit und für 37° berechnet von ganz ähnlicher Größe wie die des Menschen und der anderen großen warmblütigen Tiere. Vergleicht man aber warmblütige und kaltblütige Tiere von gleicher Größe, so ist der Umsatz bei den poikilothermen Tieren wesentlich geringer als bei den Homoiothermen. So beträgt z. B. die Energieproduktion bei einem Ochsenfrosch von 600 g bei 25° 0,5 Cal pro Kilogramm, bei 37° nur 0,95 Cal. bei einem Meerschweinchen aber von gleichem Gewicht 5,0 Cal. Beim Warmblüter ist also die Intensität der Stoffwechselprozesse nicht nur unabhängig von der Außentemperatur, sondern auch bedeutend größer als beim Kaltblüter bei gleicher Körpertemperatur. Nach GRAFE³ sollen die Gewebe isolierter Organe von kalt- und warmblütigen Tieren einen ungefähr gleich großen Sauerstoffverbrauch haben. Demnach müßte schon der Minimalumsatz der Warmblüterzelle im Organismus unter dem Einfluß nervöser Regulationen stehen. Nach Untersuchungen an lebenden Tieren sind aber alle Vorbedingungen für die hohe Stoff-

¹ Vgl. R. ISENHARDT: Physiologie der Wärmeregulation. Dieses Handb. 17, 3.

² HILL, A. V.: J. of Physiol. 43, 379 (1911).

³ GRAFE, E.: Kongreß f. inn. Med. 1924.

wechselintensität der homoiothermen Tiere schon in der Zelle selbst vorhanden. Durch die chemische Wärmeregulation¹ wird nur die Intensität der energie-liefernden Prozesse dem jeweiligen Bedürfnis des Gesamtorganismus angepaßt. So zeigte sich z. B. in den Untersuchungen von FREUND und JANSSEN², daß der durch Abtrennung des Arteriengeflechtes künstlich poikilotherm gemachte Schenkel von Katzen einen Sauerstoffverbrauch aufwies, der immer von ganz ähnlicher Größenordnung war wie der des normalen Schenkels, an dem die Wärmeregulation erhalten war. Bei Abkühlung des ganzen Tieres konnte sogar der poikilotherme Schenkel einen bis 100% höheren Umsatz haben als der normale Schenkel. Es ergibt sich ferner aus Versuchen von PLAUT¹ und von KROGH³, daß der O₂-Verbrauch von Hunden und Katzen nach experimenteller Ausschaltung der Wärmeregulation⁴ auf normaler Höhe bleibt, sofern die Körpertemperatur künstlich auf 37° gehalten wird.

Ist der Warmblüter seiner Wärmeregulation beraubt, so kommt bei Veränderung der Körpertemperatur die VAN 'T HOFFsche Temperaturregel zur Geltung. Wie schon erwähnt, hat KROGH die RGT-Kurve eines curaresierten Hundes

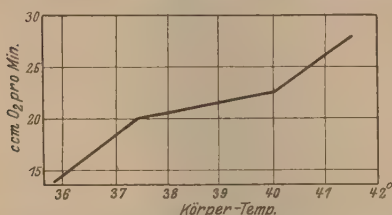


Abb. 35. Stoffwechsel-Temperaturkurve einer dezerebrierten Katze. (Nach PLAUT.)

bestimmt und dabei eine weitgehende Übereinstimmung mit seiner Normalkurve (s. S. 409) gefunden. Nach PLAUT ist aber die RGT-Kurve der Warmblüter nach völliger Ausschaltung der chemischen Wärmeregulation eine etwas andere als der KROGHschen Normalkurve entspricht. Im Bereich der physiologischen Temperaturen des homoiothermen Organismus steigt nämlich die von PLAUT gefundene Kurve viel flacher an (s. Abb. 35), eine

Erscheinung, die vielleicht durch die noch vorhandene physikalische Wärmeregulation verursacht wird. Die isolierte Warmblüterzelle zeigt jedenfalls dieses eigentümliche Verhalten bei den in Betracht kommenden Temperaturen nicht.

Bei den homoiothermen Tieren ist die Wärmeregulation in verschiedenem Maße entwickelt. Bei den Vögeln, den nächsten Verwandten der kaltblütigen Wirbeltiere, ist die Körpertemperatur durchschnittlich höher als bei den übrigen Warmblütern; sie zeigt hier nicht nur eine beträchtliche Variationsbreite innerhalb der gleichen Art, sondern ist auch beim einzelnen Individuum größeren Schwankungen unterworfen.

Nach GRÖBBELS⁵ muß man zwei Kategorien von Vögeln unterscheiden. Bei der 1. Gruppe ist eine gute chemische Wärmeregulation bei relativ niedriger Eigen-temperatur und geringem Sauerstoffverbrauch nachweisbar. Die zu dieser Kategorie gehörigen Vögel zeigen ferner einen geringeren Bewegungsdrang und ein geringeres Nahrungsbedürfnis als die Vögel der 2. Gruppe, die zwar eine höhere Körpertemperatur haben, aber diese nur durch die spezifisch dynamische Wirkung der Nahrung und mit Hilfe erhöhter Tätigkeit aufrechterhalten können. Vögel dieser Art haben einen relativ hohen Sauerstoffverbrauch und sind weiterhin durch großes Nahrungsbedürfnis, große Verdauungsgeschwindigkeit bei geringer Hungerresistenz charakterisiert.

¹ Über die chemische Wärmeregulation s. R. PLAUT: Z. Biol. **76**, 183 (1920). In Leber und Muskel s. H. FREUND: Arch. f. exp. Path. **72**, 304 (1913); **76**, 311 (1914).

² FREUND, H. u. S. JANSSEN, Pflügers Arch. **200**, 96 (1923).

³ KROGH A.: Internat. Z. Physik. chem. Biol. **1**, 491 (1914).

⁴ Die Wärmeregulation kann durch Decerebrierung oder durch Curareapplikation und Durchtrennung der Lebernerven ausgeschaltet werden.

⁵ GRÖBBELS, F.: Pflügers Arch. **218**, 98 (1927).

Von den Säugetieren weist der Ameisenigel¹ eine besonders schlecht entwickelte Wärmeregulation auf. Seine Körpertemperatur beträgt nur 28–32° und kann bei extremen Schwankungen der Außentemperatur Unterschiede bis zu 10° aufweisen. Die Kloakentiere, bei denen anscheinend die physikalische Wärmeregulation fast gänzlich fehlt, gehen leicht an Überwärmung zugrunde. So wird das Schnabeltier (*Ornithorynchus*), das bei stärkerer Abkühlung seine Körpertemperatur bis auf 1,8° konstant halten kann, bei einer Außentemperatur von 35° komatös, seine normale Eigentemperatur ist etwa 34°.

Bei den Beuteltieren ist nach MARTIN (s. o.) die Körpertemperatur höher; die Wärmeregulation ist schon gut ausgebildet. Der letztgenannte Forscher vertritt die Auffassung, daß die primitivere Form der Temperaturregulierung die chemische sei, und daß diese im Laufe der phylogenetischen Entwicklung mehr und mehr durch die physikalische Wärmeregulation ergänzt worden sei. Damit stimmt allerdings die Tatsache nicht überein, daß die Vögel schon teilweise eine recht gut entwickelte physikalische Wärmeregulation aufweisen, in deren Dienste z. B. das Sträuben der Federn verwandt wird. Doch ist ja auch die chemische Wärmeregulation bei den Vögeln besser entwickelt als bei den niederen Säugetieren.

Es ist eine charakteristische Erscheinung, daß die winterschlafenden Tiere, zu denen auch die vorher erwähnten niederen Säugetiere gehören, eine schlecht entwickelte Wärmeregulation haben. Dies trifft jedenfalls zu für Igel², Feldmaus³, Maulwurf⁴ und Fledermaus⁵. Da diese Tiere sich fast ausschließlich von Insekten und Vegetabilien nähren, müßten sie im Winter bei unvermindertem Umsatz verhungern. Der Winterschlaf ist also auch bei diesen Warmblütern eine außerordentlich zweckmäßige Anpassung an die äußeren Lebensverhältnisse. Unter experimentellen Bedingungen ließ sich bisher nicht sicher nachweisen, daß die Kälte der auslösende Faktor für den Winterschlaf ist; doch kann es nicht zweifelhaft sein. „daß das Milieu den Organismen diese neue Anpassungsform gab“. (Ausführliche Literatur über den Winterschlaf s. bei MERZBACHER⁶ und bei L. ADLER⁷).

Auch in der ontogenetischen Entwicklung der Wärmeregulation ergeben sich bei den einzelnen Tierarten große Unterschiede. Während z. B. die eben aus dem Ei gekrochenen Hühnchen ihre Körpertemperatur völlig konstant halten, verhält sich der Stoffwechsel der neugeborenen Taube bis 8 Tage nach dem Auskriechen noch wie der eines poikilothermen Tieres. LEICHTENTRITT⁸, der in neuerer Zeit die Wärmeregulation neugeborener Tiere untersuchte, fand bei Nestflüchtern, z. B. bei Kücken schon am ersten Tage nach der Geburt, eine entwickelte Wärmeregulation. Bei neugeborenen Spatzen (Nesthocker) schwankte die Körpertemperatur und der Sauerstoffverbrauch außerordentlich stark mit der Außentemperatur; doch war innerhalb gewisser Grenzen eine Wärmeregulation deutlich nachweisbar. Der genannte Forscher hält die Unvollkommenheit der Wärmeregulation bei den Nesthockern für zweckmäßig, da die Nahrungsbeschaffung im Winter für die Eltern besonders schwierig sei und durch die Unterkühlung Umsatz und Nahrungsbedürfnis der jungen Nesthocker ganz beträchtlich eingeschränkt würden.

¹ MARTIN, C. J.: Phil. Transact. of the royal soc. **195**, Suppl. 1 (1902). — Siehe ferner R. SEMON: Pflügers Arch. **58**, 229 (1894).

² WEINLAND, E. u. H. MIMACH, Z. Biol. **55**, 1 (1911).

³ PEMBREY, M. S. u. W. H. WHITE: J. of Physiol. **19**, 477 (1896).

⁴ GRÖBBELS, F.: Pflügers Arch. **218**, 98 (1927).

⁵ HART, P.: Pflügers Arch. **130**, 111 (1909).

⁶ MERZBACHER: Erg. Physiol. **3 II**, 214 (1904).

⁷ ADLER, L.: Dieses Handb. **17**, 105 (1926).

⁸ LEICHTENTRITT, B.: Z. Biol. **69**, 545 (1919).

Auch bei den jungen Säugetieren ist die Wärmeregulation bei der Geburt nicht immer völlig entwickelt, am wenigsten anscheinend bei den kleinen Warmblütern, wie Mäusen und Ratten.

Betrachten wir zusammenfassend den Einfluß der Umweltfaktoren auf die verschiedenen Tierarten, so ergibt sich, daß im Laufe der phylogenetischen Entwicklung eine immer stärkere Emanzipation der Organismen von den Bedingungen der Außenwelt erfolgte. Doch selbst auf den höchsten Entwicklungsstufen ist die Unabhängigkeit des Stoffwechsels von den äußeren Faktoren nur eng begrenzt.

Die Erhaltung der Arten ist aber auch bei niederen Tieren gewährleistet, und es ist besonders bemerkenswert, daß sich bei diesen weniger durch Emanzipation als durch Anpassung — wobei die chemischen und physikalischen Grundgesetze der unbelebten Materie besonders deutlich hervortreten — Zustände entwickelt haben, die die Fortdauer des Lebens unter besonders lebenswidrigen Umständen ermöglichen.

B. Intermediärstoffwechsel.

1. Intermediärer Kohlehydratstoffwechsel der niederen Tiere.

Es wurde schon in der Einleitung hervorgehoben, daß diejenigen chemischen Reaktionen, die dem Abbau und Umbau der Nährstoffe zugrunde liegen, nicht nur bei allen Tieren, sondern bei allen Organismen überhaupt, überaus ähnlich sind. Die wenigen an niederen Tieren vorgenommenen Untersuchungen, die sich auch nur auf den Nachweis einiger Zwischen- und Endprodukte des Stoffwechsels erstreckten, bestätigen durchaus die Annahme, daß der Abbau und Umbau der Nährstoffe bei den niedrig organisierten Lebewesen in ganz analoger Weise verläuft wie bei den höheren Tieren.

Die Nährstoffe selbst sind bei allen Tieren im großen und ganzen dieselben, nämlich Eiweiß, Fette und Kohlehydrate. Bei einigen Protozoenarten, insbesondere bei Flagellaten ist Stärke¹ oder „Paramylum“² als Reservekohlehydrat gefunden worden, eine Tatsache, die auf die nahe Verwandtschaft der niedrigsten tierischen Lebewesen mit den pflanzlichen Organismen hinweist. Bei den meisten Protozoen außer Flagellaten ist Glykogen oder „Paraglykogen“ als Reservekohlehydrat vorhanden.

Als Reservestoff der Protozoen spielt in der Literatur auch das P- und N-haltige Volutin³ eine Rolle, das den Nucleinsäuren nahestehen scheint und an dessen Aufbau Kohlehydrat beteiligt sein soll (DOFLEIN⁴).

Es gibt Flagellaten, die ihre Kohlehydratreserven hauptsächlich aus Eiweißabbauprodukten⁵ und niederen Fettsäuren aufbauen. So kann z. B. *Polytoma* in Lösungen von Glykokoll oder von Acetat bzw. Butyrat gezüchtet werden und dabei Stärke bilden.

Bei allen Metazoen, insbesondere auch bei den niedersten Vertretern, den Cölenteraten und Schwämmen, scheint nur Glykogen als Reservekohlehydrat vorzukommen. Über Abbaustufen der Kohlehydrate ist bei Protozoen und Cölenteraten nichts bekannt.

¹ BÜTCHLI: Zitiert nach FR. N. SCHULZ, *Zus. Darst.* **2**, 362. — Siche ferner F. DOFLEIN: *Biol. Zbl.* **36**, 439 (1917).

² KUTSCHER, FR.: *Hoppe-Seylers Z.* **24**, 360 (1898).

³ VAN HERWERDEN, A.: *Fol. mikrobiol.* **5**, 19 (1918). — Siche ferner A. GUILLERMOND: *Arch. Protistenk.* **19**, 209 (1910). — Siche ferner RUŽICKA: *Arch. Entwicklungsgesch.* **42**, 517 (1916).

⁴ DOFLEIN, F.: *Zool. Jb., Anat. Abtlg.* **41**, 1 (1919). — Siche ferner *Biol. Zbl.* **36**, 439 (1917).

⁵ PRINGSHEIM, E. G.: *Beitr. allg. Bot.* **2**, 88 (1923). — Siche ferner C. H. JACOBSEN: *Z. Bot.* **2**, 145 (1910).

Nach den Untersuchungen von A. FISCHER¹ wird im Brei von Ascariden aus Kohlehydrat Milchsäure² gebildet, wobei auch eine Zunahme der anorganischen Phosphorsäure erfolgt, während die lebenden intakten Tiere eine flüchtige Fettsäure ausscheiden. Bei Regenwürmern fanden KUTSCHER und ACKERMANN³ ebenfalls Milchsäure, und zwar inaktive, und außerdem Bernsteinsäure.

WEINLAND⁴ hatte zuerst die Bildung und Ausscheidung flüchtiger Fettsäuren bei Ascariden im Anaerobioseversuch nachgewiesen. Er identifizierte die ausgeschiedene Säure als Valeriansäure mit kleinen Beimengungen von Capronsäure⁵. Während mehrtägiger Anaerobioseversuche verbrauchen die Ascariden mehr als die Hälfte ihres Kohlehydratvorrates, und zwar pro 100 g und 24 Stunden ca. 0,7 g Glykogen und 0,1 g Glucose. Daraus werden etwa 0,3 g Valeriansäure und ca. 0,4 g Kohlensäure gebildet. WEINLAND stellt dementsprechend für den Kohlehydratabbau bei *Ascaris* folgende Gleichung auf:



Der Forscher nimmt an, daß der nach dieser Gleichung auftretende Wasserstoff im Stoffwechsel zu Hydrierungen verwendet wird, da er in seinen Untersuchungen niemals freien Wasserstoff nachweisen konnte.

Auch beim Regenwurm konnte LESSER⁶ die Bildung einer flüchtigen Fettsäure, die mit Valeriansäure identisch sein soll, feststellen, jedoch hier nur unter anaeroben Bedingungen. Bei Gegenwart von Sauerstoff werden vom Regenwurm keine unvollständigen Verbrennungsprodukte gebildet. In reiner N_2 -Atmosphäre wird 6mal soviel Glykogen umgesetzt wie unter aeroben Bedingungen. Dabei werden nach LESSER auf 1 Mol Glykogen-Glucose 1 Mol Valeriansäure und 3 Mol CO_2 gebildet.

Der Nachweis der von *Ascaris* und *Lumbricus* gebildeten flüchtigen Fettsäuren ist in diesen Untersuchungen etwas unsicher; auch dürfte ein Teil der gefundenen Kohlensäure nicht durch Decarboxylierung, sondern durch Austreibung aus salzartiger Bindung⁷ entstehen, so daß sich aus den Befunden, WEINLANDS und LESSERS keine sicheren Anhaltspunkte über die quantitativen Verhältnisse ergeben. Versuchen wir nun aber doch den vorliegenden Befunden insbesondere auch den Ergebnissen FISCHERS, gerecht zu werden, daß im Gewebsbrei von *Ascariden* Milchsäure entsteht (s. w. u.), so scheint uns folgende von W. KÖNIGS⁸ angegebene Formulierung der Valeriansäurebildung aus Kohlehydrat noch am wahrscheinlichsten zu sein:



Allerdings macht WEINLAND darauf aufmerksam, daß die quantitativen Verhältnisse dieser Gleichung nicht mit seinen Befunden übereinstimmen. Eine größere Abweichung ergibt sich jedoch nur für die Kohlensäureausscheidung, die in den Untersuchungen des genannten Forschers wesentlich größer ist, als obenstehender Formel entspricht. Da aber, wie schon erwähnt, nur ein Teil der gefundenen CO_2 -Mengen aus intermediären Prozessen herrührt, dürften WEINLANDS Bedenken nicht zu Recht bestehen.

¹ FISCHER, A.: *Biochem. Z.* **144**, 224 (1924).

² Die Milchsäure wurde in diesen Untersuchungen von FISCHER nicht identifiziert, sondern nur nach der FURTH-CHARNASSCHEN Methode bestimmt, deren Ergebnisse sich vollständig mit der Säuretitration deckten.

³ KUTSCHER, FR. u. D. ACKERMANN: *Z. Biol.* **84**, 181 (1926).

⁴ WEINLAND, E.: *Z. Biol.* **42**, 55 (1901).

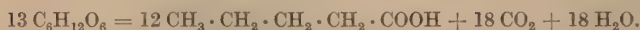
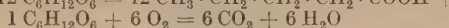
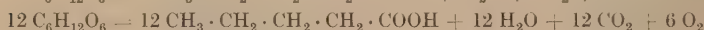
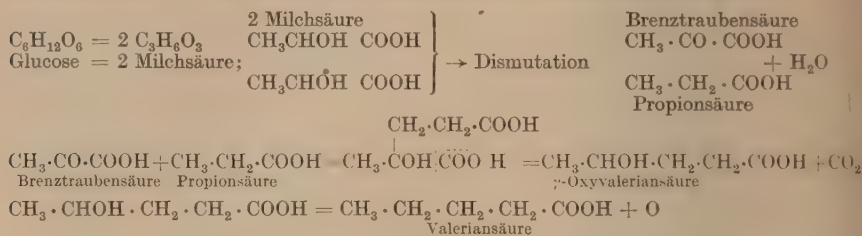
⁵ WEINLAND, E.: *Z. Biol.* **45**, 113 (1904).

⁶ LESSER, E. J.: *Z. Biol.* **52**, 282 (1909) s. ferner **53**, 533 (1910).

⁷ Daß unter den geschilderten Bedingungen CO_2 durch die gebildete Fettsäure ausgetrieben wird, geht schon daraus hervor, daß die Gewebsflüssigkeit von *Ascaris* in frischem Zustande schwach alkalisch, nach längerer Anaerobiose aber sauer reagiert.

⁸ KÖNIGS, W. siehe E. WEINLAND: *Z. Biol.* **42**, 78, Anm. (1901).

Obige Gleichung läßt sich zwanglos in intermediäre Teilvorgänge auflösen, die, vom chemischen und biologischen Standpunkt aus betrachtet, durchaus wahrscheinlich sind. Dabei würde sich nachstehende Reaktionsfolge ergeben:



Nach dieser Formulierung würden also aus 12 Molekülen Glucose unter Wasser-, Kohlensäure- und Sauerstoffabspaltung 12 Moleküle Valeriansäure entstehen und der dabei freiwerdende Sauerstoff zur völligen Oxydation von einem weiteren Molekül Glucose verwendet werden.

A. FISCHER (zit. S. 421) zweifelt daran, daß es sich bei der von *Ascaris* ausgeschiedenen Fettsäure überhaupt um Valeriansäure handelt, da diese Säure eine toxische Wirkung habe. Wir halten dies Argument nicht für sehr stichhaltig, weit mehr fällt die Tatsache ins Gewicht, daß die Bildung einer Fettsäure mit ungerader C-Atomzahl in normaler Kette nach unseren bisherigen, an den verschiedensten tierischen und pflanzlichen Zellen gesammelten Erfahrungen über die intermediären Vorgänge bei der Fettsäurebildung aus Kohlehydrat eine Sonderstellung einnimmt. Tatsächlich ist nach unserer Ansicht die Identität der von *Ascaris* gebildeten Fettsäure mit Normal-Valeriansäure nicht genügend gesichert. Die vorhandenen Analysenergebnisse würden ebenso wie für verschiedene Formen der Valeriansäure auch für ein Gemisch von Buttersäure und Capronsäure stimmen, wovon die letztere ja auch von WEINLAND nachgewiesen werden konnte. Ferner hat H. SCHULTE¹ gezeigt, daß bei der Anaerobiose der *Ascariden* der Äther- und Petrolätherextrakt der Gewebe ganz beträchtlich zunimmt. Demnach werden also nicht nur niedere Fettsäuren gebildet, die in die Außenflüssigkeit übertreten, sondern auch höhere, die als Fett in den Geweben abgelagert werden. In Anbetracht dieser Befunde liegt der Gedanke nahe, daß die Bildung der flüchtigen Fettsäuren und die Vermehrung des Ätherextraktes Ausdruck des gleichen Vorganges sind, nämlich einer Fettsäurebildung aus Kohlehydrat über ein zweigliedriges Zwischenprodukt (Acetaldehyd oder Essigsäure) eines Prozesses, der ähnlich wie die bakterielle Buttersäuregärung zu verschiedenen Stufen der Fettsäurebildung führen kann².

Die Fettbildung aus Kohlehydrat scheint als energieliefernde Reaktion auch bei anderen niederen Tieren unter anaeroben oder sauerstoffarmen Bedingungen eine besondere Rolle zu spielen (s. S. 421 u. 447). Bei diesem Vorgange kommt übrigens auch die Ansicht PELÜGERS über die intramolekulare Atmung zur Geltung, da hier ja tatsächlich intermediäre Zwischenprodukte den Sauerstoff zur Bildung von Kohlensäure und Wasser liefern.

¹ SCHULTE, H.: Pflügers Arch. **166**, 1 (1917).

² JOST, H.: Intermed. Fettstoffwechsel und Acidose. Ds. Hb. **5**, 606, insbes. 652 ff.

Bei den Echinodermen scheint ein großer Teil der Energieproduktion durch Kohlehydratumsatz bestritten zu werden. Ob allerdings die in den Versuchen von COHNHEIM¹ an Holothurien resorbierten relativ großen Zuckermengen tatsächlich völlig verbrannt werden, ist wohl noch unsicher (s. S. 434). Holothurien und Seeigel produzieren in ihren Därmen ein invertierendes und ein diastatisches Ferment¹. Aus den Geweben von Seewalzen wurde von KUTSCHER und ACKERMANN inaktive Milchsäure isoliert, die wohl in erster Linie als Zwischenprodukt des intensiven Kohlehydratstoffwechsels der Echinodermen betrachtet werden darf.

Von den Mollusken haben die Muscheln einen sehr hohen Glykogengehalt. Dieser ist ebenso wie bei Fröschen von der Jahreszeit abhängig und kann z. B. bei der Auster von 9—20% auf ein Drittel dieser Werte zur Zeit der Geschlechtsfunktion absinken². Daß der Zuckerstoffwechsel auch bei diesen relativ niedrig organisierten Tieren schon in ähnlicher Weise reguliert wird wie bei den Warmblütern, scheint aus Untersuchungen COLLIPS³ hervorzugehen, der aus *Mya arenaria* eine insulinähnlich wirkende Substanz isolieren konnte.

Die Gastropoden haben einen wesentlich geringeren Glykogengehalt als die Muscheln. Außerdem enthält das aus den Organen der erstgenannten Tiere isolierte Rohglykogen Beimengungen von Pentosanen und Glucosaminverbindungen⁴. Bei den Cephalopoden bestehen die Stützsubstanzen aus Aminokohlenhydrat, das ja auch bei der nächsthöheren Tierklasse, den Arthropoden, zum Aufbau des Chitinpanzers dient. In den Muskeln von Oktopoden wurde von HENZE⁵ inaktive Milchsäure und Pentose gefunden.

Das Chitin der Krebschale ist wahrscheinlich mit dem Insektenchitin identisch⁶. In beiden Fällen erhält man bei der Hydrolyse Glucosamin und Essigsäure; doch sind in den Krebsschalen über 50% anorganische Stoffe, und zwar hauptsächlich Calciumcarbonat und Calciumphosphat enthalten⁷.

VON SCHÖNBORN hat schon festgestellt, daß der Glykogengehalt der Krebse nach der Häutung außerordentlich niedrig ist. Die übrigen älteren Angaben über die Beziehungen zwischen Glykogen und Chitin im Stoffwechsel der Crustaceen sind leider wenig zuverlässig. In neuerer Zeit fanden HOET und KERRIDGE⁸ bei Crustaceen nach der Häutung wieder außerordentlich niedrige Glykogenwerte⁹. Daß in den Crustaceenmuskeln tatsächlich aktive Milchsäure vorhanden ist, wurde zuerst von KUTSCHER und ACKERMANN (l. c.) nachgewiesen.

Aus Versuchen WEINLANDS¹⁰ an Puppen der Fleischfliege *Calliphora vomitoria* geht hervor, daß während der Metamorphose mehr Chitin gebildet wird, als aus den zu Beginn der Umwandlung vorhandenen Kohlehydratvorräten

¹ COHNHEIM, O.: Hoppe-Seylers Z. **33**, 9 (1901).

² PEKELHARING: Zitiert nach FR. N. SCHULZ, Zus. Darst. **2**, 403.

³ COLLIP, I. B.: J. of biol. Chem. **55**, Proc. 39 (1923).

⁴ STARKENSTEIN, E. u. M. HENZE: Hoppe-Seylers Z. **82**, 417 (1912).

⁵ HENZE, M.: Hoppe-Seylers Z. **43**, 477 (1905); siehe ferner **55**, 433 (1908).

⁶ SCHULZ, FR. N.: Zus. Darst. **2**. — Siehe ferner FRORIEP: Pflügers Arch. **5**, 320 (1872).

— VON FÜRTH u. ROUSSEAU: Hofmeisters Beitr. **8**, 163 (1906).

⁷ KELLY, A.: Jena. Z. Naturwiss. **35**, 429 (1901). — Siehe ferner E. VON SCHÖNBORN: Z. Biol. **57**, 534 (1912).

⁸ HOET, J. B. u. P. M. T. KERRIDGE, Proc. roy. Soc. Ser. B. **100**, 116 (1926).

⁹ Sie brachten damit die Tatsache in Zusammenhang, daß die Totenstarre bei frisch gehäuteten Krebsen ohne stärkere Milchsäurebildung, jedenfalls ohne feststellbare Vermehrung der H-Ionenkonzentration in den Muskeln verläuft, während in den totenstarren Muskeln von Krebsen mit harter Schale, bei denen sich beträchtliche Glykogenmengen (0,19–0,6%) finden, eine H-Ionenkonzentration von $pH = 6,22$ festgestellt werden konnte. HOET und KERRIDGE sehen in ihren Versuchen ein Argument dafür, daß die Milchsäurebildung nicht die Ursache der Totenstarre ist.

¹⁰ WEINLAND, E.: Z. Biol. **47**, 232 (1906).

entstehen könnte. Demnach ist anzunehmen, daß das Chitin der Insekten zum Teil auch aus Eiweiß entsteht. WEINLAND¹ hat ferner im Brei von Puppen des gleichen Insektes nach längerem Schütteln mit O₂ eine deutliche Zuckerbildung nachgewiesen, die von der Menge des vorher vorhandenen Zuckers abhängig war. Da hier gleichzeitig eine starke Fettzersetzung eintrat (s. S. 426), lag die Frage nahe, ob vielleicht unter diesen Bedingungen Fett in Zucker umgewandelt würde. Der genannte Forscher konnte es aber wahrscheinlich machen, daß der neu auftretende Zucker aus Eiweiß gebildet wurde. Über die Abbauprodukte der Kohlehydrate bei Insekten ist nichts bekannt.

Aus den Untersuchungen EMBDENS und seiner Mitarbeiter über den Kohlehydratstoffwechsel der Fische (s. S. 397) geht hervor, daß im Fischmuskelbrei eine reichliche Milchsäurebildung unter Glykogenzerfall stattfindet, und daß unter synthesebegünstigenden Bedingungen Hexosediphosphorsäure gebildet wird. Diese Vorgänge verlaufen also in ganz analoger Weise wie im Brei aus Frosch- oder Warmblütermuskeln. Es ist daher anzunehmen, daß sich auch der Abbau der Kohlehydrate im Gesamtorganismus der Fische in gleicher Weise wie bei den höheren Landtieren vollzieht.

Der Kohlehydratstoffwechsel der Wirbeltiere ist in den Beiträgen über die Muskelkontraktion und über den Intermediärstoffwechsel eingehend behandelt worden (s. ds. Handb. Bd. V).

2. Intermediärer Fettstoffwechsel.

Bei vielen niederen Tieren wurden außer den eigentlichen Fetten und Fettsäuren Cholesterin und lipoidähnliche Substanzen nachgewiesen; über die eigentlichen intermediären Vorgänge beim Abbau und Umbau der Fette liegen aber bei niederen Tieren keine Untersuchungen vor.

Im allgemeinen scheint das Fett auch bei diesen Reservematerial zu sein, das im Hungerzustande mit fortschreitender Verminderung der Kohlehydratvorräte mehr und mehr in Anspruch genommen wird und schließlich den Energieumsatz zum überwiegenden Teile bestreitet. BIALASCEWICZ² unterscheidet zwei verschiedene Arten des Hungerstoffwechsels, nämlich einerseits den poikilothermen Typ, der durch vorwiegenden Eiweißzerfall charakterisiert sein soll, und andererseits den homoiothermen Typus, bei dem hauptsächlich Fett verbrannt wird. Der genannte Forscher fand, daß beim Bluteigel die prozentische Zusammensetzung der Körpersubstanzen während langer Hungerperioden nicht verändert wird; er errechnet, daß der Hungerumsatz demnach zu 85% durch Eiweiß bestritten wird; es muß aber hier gleich betont werden, daß bei den Hirudineen infolge ihrer ausschließlichen Eiweißnahrung, die meistens in Form von Blut aufgenommen wird, ganz besondere Verhältnisse vorliegen, die nicht ohne weiteres verallgemeinert werden können.

Einige Schüler des genannten Forschers bemühten sich, für die Ansicht ihres Lehrers weiteres Beweismaterial zu schaffen. Nach S. LIBRACH³ werden bei Amphibien eiweiß- und stickstofffreie Substanzen entsprechend ihrem prozentischen Anteil an der Körperzusammensetzung verbraucht. Bei der Tenebriolarve soll der Anteil der N-freien Stoffe an der Verbrennung während des Hungers von 46,5% auf 50% steigen⁴. Bei der Küchenschabe, *Periplaneta orient.*, bleibt nach M. PILEWICZ⁵ der respiratorische Quotient während des Hungers lange Zeit auf gleicher Höhe, woraus der Autor auf eine hervorragende Beteiligung des Eiweißes am Hungerumsatz schließt. Bei Reptilien soll nach R. SZRETTTER⁶

¹ WEINLAND, E.: Z. Biol. **49**, 466 (1907).

² BIALASCEWICZ: Trav. Soc. des Sc. de Varsovie **3** (1919).

³ LIBRACH, S.: Trav. du Lab. de Physiol. de l'Inst. M. NENCKI Varsovie **1** (1922).

⁴ SZWAJS, P.: Siehe I. HELLER: Biochem. Z. **172**, 74 (1926).

⁵ PILEWICZ, M.: Siehe HELLER l. c. ⁶ SZRETTTER, R.: Siehe HELLER l. c.

ein Übergangstyp des Hungerstoffwechsels vorhanden sein. In Untersuchungen an der hungernden Ringelnatter zeigte sich nämlich, daß das Fett zu einem wesentlich größeren Prozentsatz an den Verbrennungsprozessen teilnimmt, als es im Körper vorhanden ist.

Wenn auch häufig das Eiweiß bei niederen Tieren in höherem Maße am Hungerstoffwechsel beteiligt ist als bei den Warmblütern, so geht doch aus vielen Untersuchungsreihen hervor, daß auch bei niederen Tieren im Hungerzustande mehr als die Hälfte des Energieumsatzes durch Fettverbrennung bestritten wird, sobald die Kohlehydrate weitgehend aufgebraucht sind. Dies ist z. B. in den Versuchen LESSERS (s. S. 436) am Regenwurm der Fall; dasselbe ergibt sich weiterhin aus Untersuchungen von GRAF SCHÖNBORN (s. S. 441) an Meereskrebsen, ferner aus Untersuchungen von HELLER (s. S. 452) an Insekten und schließlich aus größeren Untersuchungsreihen von LINDSTEDT (s. S. 454) an hungernden Schleien, aus Ergebnissen also, die an ganz verschieden hoch organisierten Tieren gewonnen sind.

Besonders kompliziert sind die Beziehungen zwischen Fett- und Kohlehydratstoffwechsel während der Ruhezustände. Auch hier ergeben sich zwischen höheren und niederen Tieren keine prinzipiellen Unterschiede. Wie an anderer Stelle (S. 616) ausgeführt wurde, wird während des Winterschlafs warmblütiger Tiere in erster Linie Fett verbrannt. Die in der Leber vorhandenen relativ großen Glykogenmengen werden erst während des Aufwachens in Anspruch genommen. Auch bei den niederen Tieren wird der Energieumsatz während der Winterruhe hauptsächlich durch Fett bestritten, während die Kohlehydratvorräte nur langsam oder garnicht vermindert werden. Nach ERHARD und ZIEGLWALLNER¹ ist bei Weinbergsschnecken am Schluß des Winterschlafs der Fettvorrat fast völlig aufgebraucht, jedoch kann dann noch immer reichlich Glykogen nachgewiesen werden. Ebenso ist bekannt, daß die überwinternden Frösche einen sehr hohen Glykogengehalt haben, der erst in der Brunstzeit stark absinkt. Das Fett der Fettdepots wird jedoch durchschnittlich auf ein Fünftel reduziert (VICTOROFF²). Auch bei der Auster³ wird das Glykogen während des Winters nur ganz allmählich verbraucht. Erst während des Frühjahres erfolgt ein steiler Abfall; während der folgenden Monate bis zum Spätherbst werden dann die Glykogendepots wieder aufgefüllt. Auch hier scheint demnach während des Winterschlafs hauptsächlich Fett umgesetzt zu werden.

Also auch bei niederen Tieren ergibt sich die merkwürdige Tatsache, daß der Umsatz während langer Ruheperioden in erster Linie durch Fettverbrennung bestritten wird, während die Glykogenvorräte weitgehend erhalten bleiben, eine Erscheinung, die eigentlich nicht recht zu unserer Auffassung, daß das Fett Reservenährmaterial sei, paßt. Es wurde an anderer Stelle für die heterothermen Tiere diskutiert, ob das während des Winterschlafs in der Leber verbleibende Glykogen nicht ständig aus Fett oder Eiweiß neu gebildet werde. Diese Erklärungsmöglichkeit dürfte wohl kaum für die Frösche in Betracht kommen; für diese muß man vielmehr annehmen, daß das in Leber und Muskeln abgelagerte Glykogen während der Winterruhe geradezu als eiserner Bestand für die Brunstzeit geschont wird.

Bei vielen Tierklassen wird der Stoffwechsel während der embryonalen Entwicklung ausschließlich oder zum überwiegenden Teil durch Fett bestritten, z. B. bei den Vögeln und bei den Insekten (s. spezieller Teil). Bei den letzteren spielt das Fett auch eine wichtige Rolle während der Metamorphose. Aus den schon erwähnten Untersuchungen von WEINLAND an *Caliphora* geht hervor, daß die

¹ ERHARD, H. u. F. ZIEGLWALLNER: Z. Biol. **58**, 541 (1912).

² VICTOROFF, K.: Pflügers Arch. **125**, 230 (1908).

³ MITCHELL, P. H.: Bull. U. S. Bureau of Fisheries **35**, 153 (1915).

Larven große Mengen von Fett und Kohlehydrat aus Eiweiß bilden. Während des Chrysalidenstadiums verschwindet das Glykogen völlig und wird anscheinend in erster Linie zur Chitinbildung verwendet. Der Energieumsatz wird während dieser Zeit zum weitaus überwiegenden Teil durch Fett bestritten. Die gleichen Ergebnisse hatten Untersuchungen TANGLS (s. S. 445) an einer anderen Fleischfliege, *Ophyra cadaverina*.

WEINLAND¹ hat weiterhin gefunden, daß der Fettbestand von Calliphora-
eiern, -larven und -puppen sich in Breiversuchen immer in der gleichen Richtung ändert wie bei den intakten Tieren und Eiern. Im Larvenbrei vollzieht sich eine periodisch auftretende starke Fettbildung unter Freiwerden von Kohlensäure und Ammoniak. Nach WEINLANDS Auffassung handelt es sich dabei um eine Umwandlung von Eiweiß in Fett, um einen Prozeß, dessen Intensität durch die Häutung beeinflußt wird, und der die im Fleisch lebenden Maden befähigt, sich die nötigen Fettreserven für die Puppenzeit zu verschaffen. Im Puppenbrei ist der Fettbildungsprozeß völlig verschwunden. Die Tendenz zur Fettzersetzung ist hier so groß, daß auch unter anaeroben Bedingungen Fett verschwindet. Im Brei von Calliphoraeiern ist nur Fettzersetzung nachweisbar.

Da die Fettbildung aus Eiweiß sowohl beim Warmblüter, als auch im Fliegenmadenversuch heute als erwiesen betrachtet werden darf (s. S. 608), liegen keine prinzipiellen Bedenken gegen die Deutung der WEINLANDSchen Versuche am Larvenbrei vor.

Es ist bemerkenswert, daß die Fettbildung unter anaeroben Bedingungen in den WEINLANDSchen Untersuchungen im Larvenbrei relativ stärker war als im intakten Tier, und in Preßsaftversuchen unter anaeroben Bedingungen mehr hervortrat als in Gegenwart von Sauerstoff. Demnach wurde der Fettbildungsprozeß durch anaerobe Bedingungen geradezu begünstigt.

Nun werden ja auch die bakteriellen Fäulnisprozesse, die mit der Bildung von Fettsäuren der C_{2n} -Reihe einhergehen, durch Anaerobiose begünstigt. Siehe hierzu CZAPEK². Dies ist aber an sich noch kein Beweis dafür, daß in WEINLANDS Versuchen eine Bakterienwirkung im Spiele war. Der Fettbildungsprozeß ist an sich ein Vorgang, der durch eine gewisse Anoxybiose begünstigt wird. Den Verdacht der Bakterienwirkung hat WEINLAND bis zu einem gewissen Grade widerlegt.

Die Biene bildet das Wachs der Waben aus dem Kohlehydrat der Nahrung³. Über die hierbei stattfindenden intermediären Prozesse ist nichts bekannt. In neuerer Zeit haben GASCARD und DAMOY⁴ die Zusammensetzung des Bienenwachses untersucht und darin Kohlenwasserstoffe und Säuren mit ungerader C-Atomzahl nachgewiesen. Die Forscher haben nebenstehende Substanzen isoliert:

Kohlenwasserstoffe	Alkohole	Säuren
$C_{25}H_{52}$	$C_{25}H_{52}O$ Neocerylalkohol	$C_{25}H_{50}O_2$
$C_{27}H_{56}$	$C_{27}H_{56}O$ Cerylalkohol	$C_{27}H_{54}O_2$
$C_{29}H_{60}$	$C_{29}H_{60}O$ Montanylalkohol	$C_{29}H_{58}O_2$
$C_{31}H_{64}$	$C_{31}H_{64}O$ Myricylalkohol	$C_{31}H_{62}O_2$

Ceryl- und Myricylalkohol waren besonders reichlich vorhanden. Dagegen konnten keine Körper mit gerader Kohlenstoffzahl nachgewiesen werden, ein Befund der deshalb bemerkenswert ist, weil die tierischen und pflanzlichen Zellen im allgemeinen nur aliphatische Ketten mit gerader C-Atomzahl bilden. Die von GASCARD und DAMOY nachgewiesenen Alkohole, Kohlenwasserstoffe und Säuren

¹ WEINLAND, E.: Z. Biol. **51**, 197 (1908). Siehe ferner ebenda **49**, 351 (1907); **52**, 430, 441 (1909).

² CZAPEK, F.: Pflanzen-Physiol. **2**, 139 (1920).

³ ERLÉNMEYER u. PLANTA: Schmidts Bienenztg. **1878**, 181; **1879**, 155.

⁴ GASCARD, A. u. G. DAMOY: C. r. Acad. Sc. **177**, 1222, 1442 (1923). Siehe ferner A. MAILHE: C. r. Acad. Sc. **179**, 184 (1924).

unterscheiden sich jeweils durch einen Mehrgehalt von 2 C-Atomen. Es ist daher nicht ausgeschlossen, daß die Bildung ihrer Kohlenstoffketten von einem gewissen Stadium ab in ähnlicher Weise vor sich geht wie die Fettsäurebildung im tierischen Organismus. Vielleicht liegt auch eine gewisse Analogie zur Valeriansäurebildung der Würmer vor. Über die Zusammensetzung des Bienenwachses siehe im übrigen E. SCHMITZ¹.

3. Intermediärer Eiweißstoffwechsel.

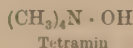
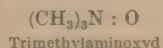
Bis heute sind keinerlei Anhaltspunkte dafür vorhanden, daß der eigentliche intermediäre Eiweißstoffwechsel, insbesondere der Aufbau und Abbau der Aminosäuren bei den niederen Tieren in anderer Weise verläuft als bei den Wirbeltieren. Verschiedenheiten ergeben sich jedoch für die Verteilung des Extraktivstickstoffes und für die Stickstoffausscheidung.

KUTSCHER und ACKERMANN² untersuchten mit mehreren Mitarbeitern unter Verwendung großer Materialmengen die mit Phosphorwolframsäure fällbare Basenfraktion des Extraktivstickstoffes. Sie konnten bei Actinien und Echinodermen, beim Regenwurm, bei der Miesmuschel und beim Tintenfisch anscheinliche Mengen von Adenin isolieren, dem bei vielen niederen Tieren anscheinend eine besondere Bedeutung zukommt, während hier die anderen Purinbasen völlig zurücktreten. Bei dem Riesenschwamme (*Geodia gigas*), der eine besondere Fähigkeit zu Methylierungsprozessen zeigt, konnten Methyladenin, Dimethylhistamin und Agmatin $\text{HN} : \text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \text{NH}_2 \\ \diagdown \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ isoliert werden; letzteres ist möglicherweise aus Arginin während der Aufarbeitung entstanden.

Bei einigen Tierarten, u. a. beim Maikäfer, beim Regenwurm und beim Tintenfisch wurde eine bisher unbekannte leucinhaltige Base gefunden, die die genannten Forscher als Avertebrin bezeichneten. Außer dieser Substanz enthielt die Histidinfraktion noch andere nicht identifizierte Imidazolderivate; jedoch konnte in keinem Falle Carnosin nachgewiesen werden. Auch Kreatin und Kreatinin fehlten bei allen wirbellosen Tieren; dagegen fand sich häufig Arginin. Dieses scheint das Kreatin bei den Avertebraten zu ersetzen. So fanden neuerdings O. MEYERHOF³ und LOHMANN, daß im Krustaceenmuskel Argininphosphorsäure enthalten ist, der offenbar eine ähnliche Bedeutung zukommt wie der von FISKE und SUBBAROW⁴ im Wirbeltiermuskel nachgewiesenen Kreatinphosphorsäure.

Außer den schon erwähnten methylierten Körpern wurde von KUTSCHER und ACKERMANN Betain isoliert, das bei niederen Tieren weit verbreitet zu sein scheint, während es bei Wirbeltieren wahrscheinlich nur durch Pflanzenkost eingeführt wird. Bei Holothuriern wurde ein „Betainogen“ gefunden, das während der Hydrolyse Betain abspaltet.

Bei Selachiern und Cephalopoden (s. auch HENZE⁵) wurde Trimethylaminoxid und bei Actinien Tetramin nachgewiesen. Das letztere zeigt als quaternäre Ammoniumbase eine eurarealinische Wirkung und ist wahrscheinlich bei diesen und anderen Cnidariern als Kampfgift in den Nesselkapseln enthalten.



Nach KUTSCHER und ACKERMANN gleichen die Wirbellosen in der Zusammensetzung ihres Extraktivstickstoffes den Pflanzen mehr als den Wirbeltieren, wie aus folgender Zusammenstellung hervorgeht:

¹ SCHMITZ, E.: Dieses Handb. **3**, 166 (1927).

² KUTSCHER, F. u. D. ACKERMANN: Züs. Darstellg. u. Lit.: Z. Biol. **84**, 181 (1926).

³ MEYERHOF, O. u. K. LOHMANN: Naturwiss. **1928**, 47.

⁴ FISKE, C. H. u. Y. SUBBAROW: Science **65**, 401 (1927).

⁵ HENZE, M.: Hoppe-Seylers Z. **91**, 230 (1914).

	Methyl- guanidin	Kreatinin	Carnosin	Arginin	Lysin	Betain
Wirbeltiere . .	+	+	+	—	—	—
Wirbellose . .	—	—	—	+	+	+
Pflanzen . . .	—	—	—	+	+	+

Diese Ähnlichkeit wird noch dadurch betont, daß beim Seeigel Trigonellin und bei Actinien Stachydrin nachgewiesen werden konnte, zwei Basen, die im Pflanzenreich weit verbreitet, aber als Bestandteile des Tierkörpers sonst völlig unbekannt sind.

KUTSCHER und ACKERMANN lassen die Frage offen, ob es sich bei den von ihnen nachgewiesenen Stoffen um „N-Speicherungsmaterial“, um intermediäre Stufen des N-Stoffwechsels oder um Inkrete von biologischer Bedeutung handelt.

Das bei der Desaminierung der Aminosäuren freiwerdende Ammoniak

	NH ₃ Stickstoff in % des aus- geschiedenen N
Actinien . .	100%
Schwämme .	100%
Blutegel . .	67% (18°); 62% (12,2°)
Flußkrebse .	28,0—38% (4—20°)
Tintenfische .	18,6%
Ameisenigel .	7,5%
Hund . . .	4,5%

wird bei den niederen Tieren zum großen Teil als solches bzw. als Ammoniumcarbonat ausgeschieden. Der Anteil des NH₃-Stickstoffes an der Gesamt-N-Ausscheidung scheint bis zu einem gewissen Grade von der Höhe der Organisation abhängig zu sein, wie aus nebenstehender Zusammenstellung PÜTTERS¹ hervorgeht.

Über die Stickstoffausscheidung bei den Protozoen liegen keine Angaben vor. Bei den Coelenteraten und Schwämmen wird Stickstoff nur als Ammoniak ausgeschieden. Bei den Askariden wird nach WEINLAND² etwa ein Drittel des Gesamtstickstoffes als Ammoniak abgegeben. Bei den Regenwürmern konnte jedoch LESSER (s. S. 437) nur geringe Ammoniakmengen in den Exkreten nachweisen, in einem Falle ca. 6% des ausgeschiedenen Gesamtstickstoffes. Da die Exkrete aber stets eine starke Reaktion mit Millons Reagens ergaben, nahm der genannte Forscher an, daß auch stickstoffhaltige aromatische Körper vom Regenwurm ausgeschieden werden. Jedenfalls weicht der Regenwurm bezüglich der Ammoniakausscheidung nicht nur von den übrigen untersuchten niederen Tieren, sondern auch von den andern Wurmarten erheblich ab. Bei *Astacus fluviatilis* wurde von BRUNOW³ 30—40% des ausgeschiedenen Stickstoffes als Ammoniak erkannt.

Auch von manchen Insektenlarven wird Ammoniak in großen Mengen abgegeben. WEINLAND⁴ konnte dieses besonders für die Larven von *Calliphora* nachweisen, bei denen außerdem ein noch nicht näher identifiziertes Amin zur Ausscheidung gelangt. Auch SOSNOWSKI⁵ und BATELLI und STERN⁶ haben eine starke Ammoniakausscheidung bei verschiedenen Insektenlarven beobachtet. Bei den entwickelten Insekten ist dagegen Harnsäure als das wesentlichste Endprodukt des Eiweißstoffwechsels zu betrachten (s. FR. N. SCHULZ. Zus. Darst.).

Der Harnstoff scheint bei niederen Tieren keine große Rolle als Ausscheidungsprodukt zu spielen. Jedenfalls konnte SLOSSE⁷ mit der außerordentlich empfindlichen Xanthidrolprobe bei Actinien, Echinodermen, beim Blutegel und bei Mollusken keine eindeutigen Resultate erzielen. Eine starke Xanthidrolreaktion wurde jedoch bei der Seidenraupe und beim Krebs festgestellt. Bei

¹ PÜTTER, A.: Vergl. Physiol. Jena 1911, 69.

² WEINLAND, E.: Z. Biol. **45**, 517 (1909).

³ BRUNOW, H.: Z. allg. Physiol. **12**, 215 (1911).

⁴ WEINLAND, E.: Z. Biol. **51**, 197 (1908).

⁵ SOSNOWSKI: Bull. Acad. de Soc. de sciences de Cracovie math. nat. **1902**, 568.

⁶ BATELLI, F. u. L. STERN: Biochem. Z. **56**, 35 (1913).

⁷ SLOSSE, R.: C. R. Soc. Biol. T. **157**, 151 (1913).

vielen anderen niederen Tieren sind die Angaben über das Vorhandensein von Harnstoff in den Exkreten widersprechend. (Lit. s. Hb. d. vergl. Physiol. Bd. 2, 2. Hälfte.)

Dagegen dürfte der Harnstoff bei Fischen das wichtigste Endprodukt des Eiweißstoffwechsels sein. Dies geht z. B. aus den Untersuchungen von RYWOSCH¹ an Karpfen und von HERTER² und BAGLIONI³ an Selachiern hervor. Bei den letzteren scheint der Harnstoff, der sich in allen Organen in größerer Menge findet, eine besondere Bedeutung zu haben. So konnte z. B. BAGLIONI⁴ feststellen, daß das isolierte Selachierherz nur dann längere Zeit in überlebendem Zustande erhalten werden kann, wenn die Durchströmungsflüssigkeit Harnstoff enthält.

Auch bei Amphibien ist der Harnstoff die wichtigste Ausscheidungsform des Stickstoffs. Als Bestandteil des Froschharns ist der Harnstoff schon seit langer Zeit bekannt⁵ und zu 84 % des Gesamt-N im Harn von Kröten durch BURIAN⁶ bestimmt worden.

Harnsäure wurde bei anderen Wirbellosen außer Insekten nur vereinzelt nachgewiesen, so bei Muscheln⁷ und bei Echinodermen⁸; bei Fischen scheint die Harnsäure vollständig zu fehlen, bei Amphibien ist sie höchstens in Spuren vorhanden.

Bei Reptilien und Vögeln bildet bekanntlich die Harnsäure das wesentlichste Endprodukt des Eiweißstoffwechsels. Nur im Schildkrötenharn scheint die Stickstoffverteilung zugunsten des Harnstoffstickstoffes verschoben zu sein⁹.

Tabelle 3. Purinstickstoff- und Allantoinausscheidung bei den Säugetieren.
(Nach HUNTER und GIVENS¹⁰.)

Tierart	Allantoin- Stickstoff in Proz. des gesamten aus- geschiedenen Purin- und Allantoin-N.	Harnsäure-	Purinbasen-	Ausgeschiedener Purin- und Allantoin-N. pro kg Tier und Tag
<i>Beuteltiere:</i>				
Opossum	76,0	19,0	6,0	4,1
<i>Nagetiere:</i>				
Kaninchen . . .	—	—	—	26,0
Meerschweinchen	91,0	6,0	3,0	27,0
Ratte	93,7	3,7	2,7	37,0
<i>Huftiere:</i>				
Schaf	64,0	16,0	20,0	8,0
Ziege	81,0	7,0	12,0	17,0
Kuh	92,1	7,3	0,7	18,0
Pferd	88,0	12,0	0,5	3,7
Schwein	92,0	1,8	5,8	12,0
<i>Carnivoren:</i>				
Hund	97,1	1,9	1,3	29,0
Wolf	95,6	1,9	1,8	23,0
<i>Primaten:</i>				
„Monkey“ . . .	66,0	8,0	26,0	4,5
Schimpanse . .	0,0	—	—	—
Mensch	2,0	90,0	8,0	2,5

¹ RYWOSCH: Wien. med. Wschr. **1893**, 1880 (1923).

² HERTER: Mitt. zool. Stat. Neapel **10**, 431 (1891).

³ BAGLIONI, S.: Hofm. Beitr. **9**, 50 (1907).

⁴ BAGLIONI, S.: Zbl. Physiol. **19**, 385 (1905).

MILNE EDWARDS, H.: 1858. Zitiert nach A. NOLL, Hdb. vergl. Physiol. **2**, 892.

⁶ BURIAN, R.: Pflügers Arch. **136**, 741 (1910).

⁷ SELIMA, A.: Z. Biol. **63**, 223 (1914). BORDAS, L.: C. r. **127**, 568 (1899).

⁸ NOLL, A.: Hdb. vergl. Physiol. **2**, 2. Hälfte, 804 (1924).

¹⁰ HUNTER, A., M. H. GIVENS u. C. M. GUTON: J. of biol. Chem. **18**, 387 (1914). Siehe ferner A. HUNTER u. M. H. GIVENS ebenda **18**, 403 (1914).

Auch im Harn der Vögel finden sich neben Harnsäure geringe Mengen von Harnstoff und zwar besonders bei fleischfressenden Vögeln. Über den Chemismus der Harnsäurebildung siehe den Beitrag von O. NEUBAUER. *Ds. Handb.* Bd. V.

Mit Ausnahme des Menschen und der anthropoiden Affen scheiden alle Säugetiere reichlich Allantoin neben wenig Harnsäure aus¹. Die letztere bildet bei diesen Tieren ein intermediäres Stoffwechselprodukt, das zum weitaus größten Teil bis zur Allantoinstufe oxydiert wird. Im Stoffwechsel des Menschen erfolgt die weitere Oxydation der Harnsäure in der gleichen Weise. Die Allantoinbildung und -ausscheidung spielt aber hier quantitativ nur eine ganz untergeordnete Rolle.

Bei einigen Säugetieren wird ein relativ großer Teil des Purinstickstoffes als Purinbasen ausgeschieden (s. Tabelle 3).

III. Spezieller Teil.

1. Protozoen.

Die Zwischenstellung, die die Protozoen zwischen tierischen und pflanzlichen Organismen einnehmen, wird besonders durch die Tatsache gekennzeichnet, daß viele Flagellaten und andere Einsellige Chlorophyll oder chlorophyllähnliche Pigmente enthalten, die sie befähigen CO₂ zu assimilieren und in rein anorganischen Salzlösungen zu leben. Einige Protozoenarten leben in Symbiose mit Algen oder mit chlorophylltragenden Flagellaten. Auch die pigmentfreien Flagellaten bilden noch Stärke statt Glykogen, eine Tatsache, die als weiterer Hinweis auf ihre nahe Verwandtschaft mit den pflanzlichen Organismen gelten kann.

Entsprechend der geringen Masse der einzelnen Individuen und ihrer relativ großen Oberfläche ist der Umsatz der Protozoen auf Gewichtseinheit berechnet besonders hoch. Dies tritt noch mehr hervor, wenn man den hohen Wassergehalt der Protozoen berücksichtigt. (Vergl. Tab. I S. 380) Dem hohen Umsatz entspricht naturgemäß die Größe der Nahrungsaufnahme, die vielleicht am besten durch die Beobachtungen von MAUPAS² gekennzeichnet wird, daß Protozoen in wenigen Minuten ein körperequivalentes Volumen Wasser durch ihre Vakuole entleeren können.

Über den O₂-Verbrauch von Collozoum inerme sind Angaben in der Tab. I S. 380) enthalten. Neuere Untersuchungen über den Sauerstoffverbrauch von *Paramecium caudatum* stammen von NECHELES³. Im Mittel ergab sich für 1200 Tiere bei 19° ein O₂-Verbrauch von 4,62 cmm pro Stunde. KESTNER und PLAUT⁴ berechnen daraus einen Umsatz von $18,8 \cdot 10^{-6}$ Cal pro Tier und Stunde unter Annahme eines respiratorischen Quotienten von 0,85.

WACHENDORF⁵ untersuchte den Gaswechsel von *Colpidium colpoda* und fand respiratorische Quotienten, deren durchschnittliche Werte bei 17° 0,34 und bei 7° 0,24 betrugen. Ob diese außerordentlich niedrigen respiratorischen Quotienten auf technische Mängel zurückzuführen sind, oder ob sie der Ausdruck der tatsächlichen Stoffwechselvorgänge sind, ist nicht sicher zu entscheiden, da wir über die Assimilations- und Dissimilationsprozesse der Protozoen nur wenig unterrichtet sind.

Aus PÜTTERS⁶ Untersuchungen über die Atmung der Protozoen ist zu entnehmen, daß viele Einzellige, und zwar besonders solche, die in O₂-armem Milieu leben, in hohem Maße zum Leben ohne Sauerstoff befähigt sind.

¹ WIECHOWSKI, W.: *Biochem. Z.* **25**, 431 (1910); s. da auch ältere Arbeiten.

² MAUPAS, E.: *Arch. de Zool. exp. et gén. Sér. 2, T. 1* (1883).

³ NECHELES, H.: Unveröffentl. Versuche zitiert nach KESTNER u. PLAUT. *Zus. Datst. 1.*

⁴ KESTNER u. PLAUT: *Zus. 1.*

⁵ WACHENDORF, TH.: *Z. allg. Physiol.* **13**, 105 (1912).

⁶ PÜTTER, A.: *Z. allg. Physiol.* **5**, 566 (1905).

Der genannte Forscher konnte Exemplare von *Nyctotherus cordiformis* (Wimpertierchen aus dem Enddarm des Frosches) bis über 50 Tage bei völliger Sauerstoffentziehung am Leben erhalten. Dies war jedoch nur dann möglich, wenn den Tieren Produkte der Eiweißfäulnis als Nahrung zur Verfügung standen. An Paramaecien konnte gezeigt werden, daß die Lebensdauer unter anaeroben Bedingungen von der Menge des in den Tieren selbst vorhandenen Reservennährmaterials abhängig ist.

2. Spongien.

Den Stoffwechsel der Kiesel Schwämme hat in neuerer Zeit PÜTTER¹ untersucht. Er fand, daß der Sauerstoffverbrauch von *Suberites massa* bei 22.4–34.5 mg pro kg Lebendgewicht und Stunde beträgt und von der Größe der Tiere völlig unabhängig ist. Das letztere wird verständlich, wenn man annimmt, daß die Oberflächenentwicklung des Kanalsystems pro Gewichtseinheit gleich bleibt. Die Atmung der Kiesel Schwämme ist vom O₂-Partialdruck abhängig, und zwar soll der Sauerstoffverbrauch in reinem frischem Seewasser mit der Quadratwurzel der Sauerstoffkonzentration ansteigen, aber nach Verunreinigung des Wassers mit Stoffwechselprodukten dem Sauerstoffdruck direkt proportional sein. Besonders bemerkenswert ist die Angabe PÜTTERS, daß der Sauerstoffverbrauch bei frisch gefangenen Schwämmen im Lichte höher ist als im Dunkeln.

Eine andere *Suberites*-art hat HYMAN² untersucht und dabei gefunden, daß der Sauerstoffverbrauch dieser Tiere von der Öffnung der Oscula abhängt.

PÜTTER³ hat in früheren Untersuchungen an *Suberites* außerordentlich hohe respiratorische Quotienten und Wasserstoffausscheidung beobachtet. Der Forscher nimmt demzufolge an, daß der Stoffwechsel dieser Tiere zum Teil durch gährungsartige Vorgänge bestritten wird.

HENZE⁴ hat aus *Suberites domuncula* „Spongosterin“ isoliert, das ein Homologes des Cholesterins darstellt. Das Spongien, der organische Anteil der Gerüstsubstanz der Schwämme, ist ein jodhaltiges Albuminoid, das ebenso wie das Gorgonin aus der Gerüstsubstanz der Korallen 3.5-Dijodtyrosin⁵ (Jodgorgosäure), also einen im Thyroxin vorhandenen Kern enthält.

⁶Über Wachstum und Lebensbedingungen der Schwämme s. ALLEMAND⁶.

3. Coelenteraten.

Die Hydrozoen, Scyphozoen und Ctenophoren sind äußerst zarte Tiere, die zu 99.5% aus Wasser bestehen. Dementsprechend ist ihr Umsatz auf die Einheit des Lebendgewichtes berechnet außerordentlich gering, auf Trockensubstanz bezogen aber relativ hoch, wie sich aus den nach VERNON⁷ in Tabelle 4 zusammengestellten Zahlen ergibt.

In neuerer Zeit wurde der Stoffwechsel von *Cassiopea xamachana* von McCLENDON⁸ untersucht. Er fand einen Sauerstoffverbrauch von 12.5 ccm pro kg Tiergewicht und Stunde. Der respiratorische Quotient betrug 0.7–1.2. In diesen Untersuchungen wurde auch die Calorienproduktion direkt bestimmt, die bei Annahme eines mittleren RQ von 0.95 mit der aus dem Gaswechsel gefundenen

¹ PÜTTER, A.: Z. allg. Physiol. **16**, 65 (1914).

² HYMAN, L. H.: Amer. J. Physiol. **40**, 238 (1916).

³ PÜTTER, A.: Abh. kgl. Ges. Wiss. Göttingen, math.-physik. Kl. **1910**, 3.

⁴ HENZE, M.: Hoppe-Seylers Z. **41**, 109 (1904); **55**, 427 (1908).

⁵ NEUBERG, C.: Biochem. Z. **27**, 260 (1910). — S. da auch Literatur.

⁶ ALLEMAND: Et. de Phys. appl. sur la Spongiculture, Tunis 1908. Zitiert nach SCHULZ.

Zus. Darst. 2.

⁷ VERNON, H. M.: J. of Physiol. **19**, 18 (1895).

⁸ McCLENDON: J. of biol. Chem. **32**, 275 (1917).

Tabelle 4.

Tierart	Gewicht	O ₂ -Verbrauch kg/Std. in ccm	Trocken- substanz	O ₂ -Verbrauch pro 10 g Trockensubstanz und Stunde in ccm	Tempe- ratur
<i>Hydrozoen:</i>					
<i>Carmarina hastata</i> .	15,2—54,7	4,2—9,03	0,30 %	14,1	16
<i>Forscalia contorta</i> .		12,04	0,56 %	21,5	16
<i>Aegineta flavescens</i> .	1,6	20,16			16
<i>Scyphozoen:</i>					
<i>Rhizostoma pulmo</i> .	62,2—107,0	4,2—11,7	0,51 %	15,6	16
<i>Ctenophoren:</i>					
<i>Beroë ovata</i>	5,2—38,3	3,85—7,14	0,56 %	9,30	16
<i>Cestus veneris</i> . . .	40,8—123,6	1,96—4,34	0,24 %	24,2	16

gut übereinstimmte. In Anaerobioseversuchen konnte eine meßbare CO₂-Produktion nicht festgestellt werden; doch trat noch nach 7stündigem Aufenthalt in sauerstofffreiem Wasser Erholung ein.

LOEB und WASTENEYS¹ machten an der kleinen Meduse *Gonionemus* Narkosestudien und fanden, daß die Aufhebung der Motilität und der Reaktionsfähigkeit auf Reize durch ein typisches Narkoticum (Methylurethan) mit einer viel geringeren Herabsetzung des O₂-Verbrauchs verbunden ist, als wenn der gleiche Zustand durch KCN, also durch eine unmittelbar oxydationshemmende Substanz herbeigeführt wird. Weitere Untersuchungen an Medusen stammen von WINTERSTEIN², der den Einfluß der Narkose auf den Sauerstoffverbrauch studierte, und von HENZE³, dessen Ergebnisse schon im allgemeinen Teil erörtert sind (s. S. 393).

Anthozoen. Im Gegensatz zu den bisher behandelten Coelenteraten sind die Anthozoen derbe, widerstandsfähige Tiere von hohem Trockensubstanzgehalt. Dies gilt auch für die Aktinien, bei denen das eigentliche Kalk- oder Kieselskelett der Korallenarten vollständig fehlt. Zu Stoffwechseluntersuchungen sind fast nur die in allen Meeren vorkommenden Aktinien herangezogen worden, die auch im Aquarium lebensfähig bleiben. Bei diesen Tieren ist die Symbiose mit Algen besonders verbreitet. PÜTTER⁴ gibt an, daß die Entodermzellen zu etwa 12% ihres Volumens (d. i. etwa 4% des Gesamtvolumens der Tiere) aus Algen bestehen können. Die Algen assimilieren im Licht die von den Seerosen produzierte Kohlensäure und liefern dafür ihren Wirten Sauerstoff. PÜTTER⁵ glaubt, daß sich die Symbiose zwischen Algen und Aktinien noch viel inniger gestaltet, daß die pflanzlichen Organismen auch das ausgeschiedene Ammoniak der Aktinien assimilieren und ihren Wirten nicht nur stickstofffreie sondern auch N-haltige organische Verbindungen zur Verfügung stellen.

PÜTTER⁶ betrachtet allgemein die im Seewasser gelösten geringen Mengen organischer Stoffe als Assimilate der Planktonalgen, und glaubt, daß sie vielen Seetieren als Nahrung dienen. Diese Auffassung hat eine vielseitige Kritik herausgefordert (Lit. s. bei SCHULZ⁷). Nach neueren Untersuchungen kommt jedoch sicherlich der organische Detritus der Wasserflora als Nahrung mancher Meerestiere in Betracht⁷.

Bei stark algenhaltigen Aktinien kommt es bei Belichtung zu einer Sauerstoffabgabe an das umgebende Wasser. So produzierte z. B. in TRENDLENBURGsehen

¹ LOEB, J. u. H. WASTENEYS: *Biochem. Z.* **56**, 295 (1913).

² WINTERSTEIN, H.: *Z. allg. Phys.* **5**, 323 (1905).

³ HENZE, M.: *Biochem. Z.* **26**, 266 (1910).

⁴ PÜTTER, A.: *Z. allg. Physiol.* **12**, 297 (1911).

⁵ PÜTTER, A.: *Vgl. Physiol.* Jena 1911.

⁶ PÜTTER, A.: *Pflügers Arch.* **137**, 595 (1911).

⁷ Siehe besonders die Arbeiten von PETERSEN u. JENSEN, sowie von BLEGVAD. Zitiert bei SCHULZ: *Hdb. Biochem.*, 2. Aufl., **5**, 14.

Versuchen eine algenhaltige *Anemonia sulcata* von 120 g pro Stunde ca. 6 ccm Sauerstoff. In den Versuchen PÜTTERS an algenfreien Exemplaren von *Anemonia sulcata*, *Adamsia rondeletii* und *Aktinia equina* war der Sauerstoffverbrauch im Licht meist nicht herabgesetzt, dagegen wurde in Versuchen mit zoochlorellenreichen Exemplaren von *Aiptasia diaphana* eine reichliche Sauerstoffproduktion nachgewiesen. Es besteht also die Möglichkeit, den Eigenstoffwechsel von Aktinien an algenfreien Exemplaren oder im Dunkeln zu untersuchen. Die Ergebnisse leartiger Untersuchungen sind in folgender Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle 5.

Tierart	Gewicht	O ₂ -Verbrauch kg/Std. ccm	Trocken- substanz	O ₂ -Verbrauch pro 10 g Trocken- substanz und Stunde	Temperatur
<i>Anemonia sulc</i> ¹	120	12,7	12,8%	1,0 ccm	18°
<i>Adamsia rond.</i> ¹	30	19,9	11,9%	1,67 ccm	18°
<i>Anemonia sulc.</i> ²	50		12,8%	0,86—1,43	9—11°
<i>Anemonia sulc.</i> ²	10		12,8%	0,66—0,86	13—15,5°
<i>Adamsia rond.</i> ²	10		11,9%	1,69—3,43	8—10
<i>Aktinia equina</i> ²	15		10,2%	0,59—1,37	10—11°
<i>Aiptasia diaph.</i> ³	7—8		17,6%	1,64—3,05	10—11°

Wie aus der Tabelle hervorgeht, ist ein eindeutiger Einfluß der Größe der Tiere auf den Sauerstoffverbrauch nicht vorhanden. Bei *Anemonia sulcata* fand TRENDLENBURG einen respiratorischen Quotienten von 0,65.

Nach HENZE³ ist der Sauerstoffverbrauch der Anthozoen in hohem Maße vom O₂-Partialdruck abhängig im Gegensatz zu den zarten wasserreichen Medusen (s. S. 393).

4. Echinodermen.

Die Ergebnisse von Gaswechseluntersuchungen an ausgewachsenen Echinodermen sind in folgender Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle 6⁴.

Tierart	Gewicht	O ₂ -Verbrauch pro kg Std.	CO ₂ -Produktion pro kg Std.	Tempe- ratur	Autor
3 Holothurien	630		2,46	ca. 15°	COHNHEIM ⁵
7 kl. Holothurien	510		3,80	ca. 15°	COHNHEIM ⁵
15 Exemplare von <i>Ophi-</i> <i>derma longicauda</i>	125		4,8	15°	COHNHEIM ⁵
<i>Asterocanthion rubens</i> . .	10	32,0	25,3 (RQ = 0,79)	19°	JOLYET und REGNARD ⁶
<i>Cucumaria</i>	15	12,9		18,7°	PÜTTER ⁷

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß die Energieproduktion der Echinodermen insbesondere der Holothurien außerordentlich niedrig ist. Ein Drittel des Umsatzes der Holothurien wird nach COHNHEIM für die Darmarbeit verbraucht. Der gleiche Forscher fand weiterhin, daß Seeigel und Holothurien relativ große Kohlehydratmengen umsetzen können. So verschwindet z. B. beim Seeigel in 24 Stunden 0,2—0,9 g Dextrose, bei Holothurien ca. 1,5 g. Die Nährstoffe gelangen bei den Echinodermen vom Darm in die Leibeshöhle und werden von hier

¹ TRENDLENBURG, W.: Arch. Anat. u. Physiol., Physiol. Abtlg. 1909, S. 42.

² PÜTTER, A.: Z. allg. Physiol. **12**, 297 (1911).

³ HENZE, M.: Biochem. Z. **26**, 255 (1910).

⁴ Nach KESTNER-PLAUT (Zus. Darst. 1) zusammengestellt.

⁵ COHNHEIM, O.: Hoppe-Seylers Z. **33**, 9 (1901).

⁶ JOLYET, F. u. P. REGNARD: Arch. de Physiol. II. Ser., T. 4, 44, 584 (1877).

⁷ PÜTTER, A.: Vgl. Physiol. Jena 1911.

aus den Zellen direkt zugeführt. Physiologischerweise scheint nun der Kohlehydratbedarf der Zellen größer zu sein als die Zufuhr, denn die Leibeshöhlenflüssigkeit wird normalerweise immer frei von Zucker gefunden. Wird Zucker direkt in die Leibeshöhle injiziert, so wird ein Teil des Überschusses in den Darm ausgeschieden. COHNHEIM¹ nahm an, daß das in seinen Versuchen an Seewalzen und Seeigeln verschwundene Kohlehydrat völlig verbrannt wurde. Jedenfalls konnte er unvollständige Oxydationsprodukte nicht nachweisen. Nun ist allerdings die Kohlensäureproduktion der Holothurien schon normalerweise außerordentlich gering, aber der Kohlehydrathunger der Zellen tritt in diesen Versuchen so deutlich hervor, daß sich die Frage aufdrängt, ob das verschwundene Kohlehydrat wirklich nur oxydativ umgesetzt (bzw. als Glykogen gespeichert wurde), oder ob nicht vielmehr ein Teil desselben durch anaerobe Prozesse abgebaut wurde. Leider liegen Gaswechseluntersuchungen an Echinodermen, die mit Kohlehydrat gefüttert wurden, nicht vor.

Der Eiweißstoffwechsel der Echinodermen ist auch heute noch völlig ungeklärt. Als Endprodukt konnte weder Ammoniak noch Harnstoff mit Sicherheit nachgewiesen werden. Nach VAN DER HEYDE² ist Harnsäure in der Leibeshöhlenflüssigkeit und im Endteil des Darmes von *Arbacia* nachweisbar, eine Angabe, die im Widerspruch zu den Befunden von KUTSCHER und ACKERMANN³ steht. Auch über den Fettstoffwechsel der Echinodermen liegen nur spärliche Angaben vor.

5. Würmer.

Plattwürmer (Plathelminthen). Über den Stoffwechsel der wichtigsten Vertreter dieser Klasse, der Bandwürmer und der Trematoden, ist wenig bekannt, da die Tiere außerhalb ihres Wirtes sehr wenig lebensfähig sind. Ihr Parasitismus ist ein äußerst vollkommener, da bei ihnen sogar der Darmkanal entbehrlich ist.

Schon CLAUDE BERNHARD⁴ stellte fest, daß Tänien einen hohen Glykogengehalt haben. WEINLAND⁵ fand bei *Tania expansa* des Schafes 1,5–4,7% Glykogen. Über die Ablagerung des Glykogens in den Tänien s. BUSCH⁶ und BRAULT und LOEPER⁷.

An Trematoden (*Distomum hepaticum*) konnte WEINLAND⁸ unter anaeroben Bedingungen eine Kohlensäureproduktion von 0,56–0,6 g pro 100 g und 24 St. bei 37° nachweisen. Auch war eine schwachsaure Reaktion des Außenwassers festzustellen. Bei Cestoden konnte dagegen keine Säurebildung nachgewiesen werden. Auf welche Weise also das in ihrem Körper reichlich vorhandene Kohlehydrat umgesetzt wird, ist nicht bekannt. Doch ist in Analogie zu den Befunden WEINLANDS⁹ an Askariden, die ja in dem gleichen sauerstoffarmen Milieu parasitieren, anzunehmen, daß auch die Bandwürmer einen Teil ihres Umsatzes durch anaerobe Prozesse bestreiten.

Wie sich aus den Untersuchungen BUNGES¹⁰ ergibt, sind auch die Strudelwürmer, die als die Ausgangsformen der übrigen Ordnungen der Plathoden betrachtet werden, teilweise in hohem Maße zum Leben ohne Sauerstoff befähigt. Nach DRZEWINA und BOHN¹¹ stoßen bestimmte Turbellarien nach längerer Anaerobiose die hintere Hälfte ihres Körpers ab, während der Kopfteil lebensfähig bleibt.

¹ COHNHEIM: Zit. a. S. 433.

² VAN DER HEYDE, H. C.: Arch. nederl. Physiol. **8**, 112 (1923).

³ KUTSCHER, F. R. u. D. ACKERMANN: Z. Biol. **84**, 181 (1926).

⁴ CLAUDE BERNHARD: Soc. Biol. **1**, 53 (1859).

⁵ WEINLAND, E.: Z. Biol. **41**, 69 (1901). ⁶ BUSCH: Arch. int. Physiol. **3**, 49.

⁷ BRAULT u. LOEPER: J. de Physiol. et Path. gén. **6**, 503 (1904).

⁸ Zitiert nach FR. N. SCHULZ, Zus. Darst. **2**, S. 383.

⁹ WEINLAND, E.: Z. Biol. **42**, 55 (1901).

¹⁰ BUNGE, G.: Hoppe-Seylers Z. **14**, 318 (1890).

¹¹ DRZEWINA, A. u. G. BOHN: C. r. **156**, 810 (1913).

Umfangreiche Untersuchungen über O_2 -Verbrauch und CO_2 -Produktion von Planarien unter verschiedenen Bedingungen wurden von CHILD¹ und HYMAN² angestellt. Bei *Planaria dorotocephala* wird die eigene Körpersubstanz während eines langdauernden Hungers bis auf einen Bruchteil des ursprünglichen Gewichtes eingeschmolzen. Dabei nimmt die CO_2 -Ausscheidung zuerst stark, dann lang-samer ab, und zwar solange wie noch Nährstoffe im Körper vorhanden sind. In den späteren Hungerperioden, in denen das körpereigene Protoplasma eingeschmolzen wird, steigt die CO_2 -Produktion wieder an und kann den Wert vor Beginn des Hungers erreichen. Nach HYMAN ist bei diesen Tieren die Hemmung der Atmung durch Blausäure (in Konzentrationen von $\frac{1}{9000}$ Mol) völlig reversibel.

Nemathelminthen. BUNGE³ fand in seinen bekannten Untersuchungen über das Leben ohne Sauerstoff bei niederen Tieren, daß u. a. auch *freilebende* Nematoden lange Zeit in Anaerobiose leben können. Die einzelnen Vertreter verhalten sich dabei völlig verschieden. *Gordius aquaticus* stellt in Anaerobiose alle Bewegungen ein und kann bis 24 Stunden in scheinotem Zustande verharren; nach Zurückverbringen in Sauerstoff erscheint das Tier aber ungeschädigt und bewegt sich wie im normalen Zustand. Die Essigälchen (*Anguillula acetic*) dagegen bewegen sich auch nach 7 tägiger Anaerobiose noch äußerst lebhaft. BUNGE hebt hervor, daß „im Darm der höheren Tiere nur solche Organismen vorkommen, unter deren freilebenden nächsten Verwandten sich einige befinden, die gleichfalls die Fähigkeit haben, längere Zeit ohne Sauerstoff zu existieren.“

Genauer untersucht wurde nur der Stoffwechsel der parasitischen Askariden, der im allgemeinen Teil eingehend behandelt ist (s. S. 421 ff.).

Anneliden. Über den Gaswechsel der Ringelwürmer liegen zahlreiche Untersuchungen vor, deren Ergebnisse in folgender Tabelle zusammengefaßt sind:

Tabelle 7.

Tierart	Gewicht g	O_2 Ver- brauch pro kg/Std. cem	RQ	Tempera- tur	Autor
<i>Lumbricus terrestris</i> . .	2,76	56,9	0,877		LESSER ⁴
.. .. .	4,29	51,4	0,6—0,9	18—19°	KONOPACKI ⁵
.. .. .		70,0	0,776		REGNAULT u. REiset ⁶
.. .. .	1,022	172	0,92	19°	THUNBERG ⁷
.. .. .	3,19	63,5		17,5°	JOEL ⁸ , s. fern. VERNON ⁹
Blutegel		22,9		13,5°	JOLYET u. REGNARD ¹⁰ , s. f. COHNHEIM u. VON UEXKÜLL ¹¹
.. .. .		31,1		11°	PÜTTER ¹²
.. .. .		87,5		18,8°	PÜTTER ¹²
<i>Sipunculus nudus</i> . . .		49,3		15°	COHNHEIM ¹³ , s. ferner HENZE ¹⁴

¹ CHILD, M.: Amer. J. Physiol. **48**, 231 (1918); ferner ebenda* 372 (1919).

² HYMAN, L. H.: Amer. J. Physiol. **48**, 340 (1919). — Siehe ferner J. exp. Zool. **37**, 47 (1923).

³ BUNGE, G.: Hoppe-Seylers Z. **14**, 318 (1890); ebenda **8**, 48 (1883).

⁴ LESSER, E. J.: Z. Biol. **50**, 421 (1908).

⁵ KONOPACKI, M.: Anz. Akad. d. Wiss. Krakau, math.-nat. Kl. **1907**, 357.

⁶ REGNAULT, V. u. J. REiset: Ann. de Phys. et de Chim. **25**, 299 (1844); **26**, 490 (1849).

⁷ THUNBERG, T.: Skand. Arch. Physiol. **17**, 133 (1905).

⁸ JOEL, A.: Hoppe-Seylers Z. **107**, 231 (1919).

⁹ VERNON, H. M.: J. of Physiol. **17**, 277 (1895).

¹⁰ JOLYET u. REGNARD: Arch. de Physiol. 2. Sér., **4**, 44 (1877).

¹¹ COHNHEIM, O. u. J. v. UEXKÜLL: Hoppe-Seylers Z. **76**, 314 (1911/12).

¹² PÜTTER, A.: Z. allg. Physiol. **6**, 250 (1906). — Siehe ferner Zool. Jb. **4**.

¹³ COHNHEIM, O.: Hoppe-Seylers Z. **76**, 298 (1911/12).

¹⁴ HENZE, M.: Biochem. Z. **26**, 255 (1910).

LESSER¹ untersuchte den Hungerstoffwechsel des Regenwurms (*Lumbricus terrestris* und *Allolobophora foetida*). Die an diese Untersuchungen sich anschließenden Anaerobioseversuche sind schon im allgemeinen Teil (s. S. 421) behandelt.

In den Hungerversuchen wurde die Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxidproduktion und Stickstoffausscheidung an 2 Serien von je 15 Würmern bestimmt, und zwar an einer Serie vom 3.—11. und an einer 2. Serie vom 20.—28. Hungertag. Bis zum 8. Hungertage enthielten die Würmer noch Erdkot, so daß in der 1. Serie möglicherweise noch Nährstoffe resorbiert wurden. Da es sich hier um umfassende Stoffwechseluntersuchungen an niederen Tieren handelt, seien die zusammenfassenden Tabellen LESSERS wiedergegeben.

Tabelle 8. (1. Serie.)

Versuchstag	Gewicht der Tiere	CO ₂ -Ausgabe in g	O ₂ -Aufnahme in g	N-Abgabe in g	Bemerkungen
1.	50,67	0,0994	0,0795	0,0042	Versuchsdauer 24 Stunden
2.	52,70	0,0918	0,0802	0,0028	„ 24 „
3.	50,73	0,0936	0,0702	—	„ 24 „
4.	45,60	0,1057	0,0928	—	„ 24 „
5.	40,79	0,09598	0,0869	—	„ 24 „
6.	38,08	0,09488	0,0829	0,0025	„ 24 „
7.	36,11	0,08089	0,0637	0,0022	„ 24 „
8.	33,61	0,07823	0,0581	—	„ 24 „
9.	—	0,06794	0,0562	—	„ 16 „
Summe	—	0,8084	0,670	—	Respirat. Quotient für 9 Tage: 0,877

(2. Serie.)

Hungertag	Versuchstag	Gewicht der Tiere	CO ₂ abgegeben in g	O ₂ aufgenommen in g	N abgegeben in g	CO ₂ O ₂
20.	1.	27,745	0,08455	—	0,0026	—
21.	2.	26,914	0,06039	0,04697	0,0026	0,935
22.	3.	30,48	0,06794	0,05464	0,0023	0,904
23.	4.	29,18	0,04956	0,04631	0,0023	0,778
24.	5.	31,89	0,06250	0,06471	0,0023	0,702
25.	6.	30,78	0,04856	0,04018	0,0023	0,879
26.	7.	32,82	0,05829	0,05321	0,0032	0,795
27.	8.	32,09	0,04855	0,04562	0,0032	0,774
28.	9.	33,24	0,06042	0,06244	—	0,704
		Summe	0,45621	0,41408	0,0208	0,801
			Versuchstag 2.—9.	Versuchstag 2.—9.	Versuchstag 1.—8.	Versuchstag 2.—9.

In weiteren Versuchen, in denen Trockensubstanz, Stickstoffgehalt, Glykogen und die Menge des Ätherextraktes der Würmer bestimmt wurde, ergab sich eine Abnahme der Leibessubstanz der Tiere:

vom 3.—11. Hungertag um 16% N, 60% Glykogen, 0,031% Fett;
vom 21.—28. Hungertag um 3,13% N, 24,8% Glykogen, 9,7% Fett.

Aus der Tatsache, daß die für die umgesetzten Nährstoffe gemäß der vorstehenden Aufstellung berechneten CO₂-Mengen mit den in den Respirationsversuchen innerhalb der mutmaßlichen Fehlerbreite tatsächlich übereinstimmten, folgerte LESSER, daß die Nährstoffe bei normaler Sauerstoffkonzentration völlig zu Endprodukten oxydiert werden können. Aus diesen Versuchen ergibt sich

¹ LESSER, E. J.: Z. Biol. 50, 421 (1908).

weiterhin, daß ebenso wie bei den höheren Tieren zunächst die Kohlehydratvorräte weitgehend aufgebraucht werden; erst, wenn diese durch langen Hunger stark vermindert sind, wird der Umsatz in steigendem Maße durch Fettverbrennung bestritten. Dementsprechend sinkt der respiratorische Quotient im Laufe der Hungertage kontinuierlich ab.

Auffällig ist der hohe Eiweißumsatz in der 1. Serie und demgegenüber die ausgesprochene Einsparung des Eiweißes in der 2. Serie.

In den Exkreten des Regenwurmes konnten von LESSER weder Harnstoff noch Purinkörper in nennenswerter Menge nachgewiesen werden; Ammoniak war höchstens bis zu 6% vorhanden. Von den wasserlöslichen N-haltigen Verbindungen sind etwa 50% des Stickstoffes durch Phosphorwolframsäure fällbar und zeigen eine positive MILLONsche Reaktion. Im Gegensatz zu älteren Angaben von REGNAULT und REISSET darf man übrigens annehmen, daß beim Regenwurm ebenso wie bei allen niederen Tieren kein Stickstoff in elementarer Form abgegeben wird. (S. KROGH¹).

Nachdem sich gezeigt hat, daß die Nährstoffe beim Regenwurm normalerweise völlig oxydiert werden, sind die Befunde THUNBERGS² besonders auffallend, daß der O₂-Verbrauch des Regenwurms durch übernormalen O₂-Partialdruck noch um 26–75% gesteigert werden kann. Ähnliche Verhältnisse bieten ja auch die Untersuchungen GAARDERS am Karpfen, bei dem ebenfalls der Sauerstoffverbrauch mit dem Sauerstoffpartialdruck des Wassers langsam ansteigt.

Wenn für diese Fälle die von KESTNER und PLATT vertretene Auffassung zutrifft, daß solche Gewebe, die nicht maximal mit Sauerstoff versorgt sind, auch weniger oder gar nicht arbeiten, so müßte man erwarten, daß durch Variation der äußeren Lebensbedingungen bei niederen Tieren nicht nur Zustände verminderter, sondern auch solche gesteigerter Lebensaktivität herbeigeführt werden könnten.

Die Versuche KONOPACKIS am Regenwurm erstrecken sich in erster Linie auf die Abhängigkeit des Stoffwechsels von der Temperatur und vom Sauerstoffpartialdruck. Sie stimmen in vielen Punkten mit den Ergebnissen LESSERS und den neueren von JOEL überein (s. allg. Teil S. 411).

Blutgel. Aus PÜTTERS³ Untersuchungen ist bekannt, daß der Blutegel nach vorausgegangenem Hunger ungefähr das Dreifache seines eigenen Gewichtes an Blut aufnehmen kann, nach K. BIALASZEWICZ⁴ sogar das Fünffache. Das aufgesogene Hämoglobin bleibt lange Zeit in reduziertem Zustande im Darm aufbewahrt und wird nach und nach verarbeitet.

Nach Blutaufnahme ist der Energieumsatz der Hirudineen bis aufs Dreifache gesteigert. Der O₂-Verbrauch wächst z. B. in den PÜTTERSchen Versuchen von 3.69ccm 24 Stunden auf 11.07ccm an; die Stickstoffausscheidung steigt dabei auf das 18fache. (BIALASZEWICZ); der Hauptbestandteil ist Ammoniak. Nach PÜTTER wird der Kohlenstoff nicht nur als CO₂ ausgeschieden, sondern zum Teil auch in anderer löslicher Form abgegeben.

Nach der Fütterung steigt der Glykogengehalt von 0.4–0.9% auf 2.0–3.5% an (VIEWEGER⁵); der Fettgehalt der Tiere wird nur wenig verändert. Die Neubildung von Kohlehydrat aus dem Eiweiß des aufgenommenen Blutes kommt auch in den niedrigen respiratorischen Quotienten zum Ausdruck, die in den ersten Monaten nach der Fütterung festgestellt werden können. In den späteren Monaten wird das gebildete Glykogen verbraucht. Auf diese Weise kommt die merkwürdige Erscheinung zustande, daß die respiratorischen Quotienten im Laufe der Hungerperiode von etwa 0,4 bis nahe an die Einheit ansteigen.

¹ KROGH, A.: Skand. Arch. Physiol. **18**, 364 (1906).

² THUNBERG, T.: Skand. Arch. Physiol. **17**, 133 (1905).

³ PÜTTER, A.: Z. allg. Physiol. **6**, 250 (1906).

⁴ BIALASZEWICZ, K.: Arch. internat. Physiol. **23**, 218 (1924).

⁵ VIEWEGER, T.: Arch. internat. Physiol. **25**, 33 (1925).

BUNGE¹ hatte schon festgestellt, daß die Hirudineen bis zu 4 Tagen unter anaeroben Bedingungen leben können; PÜTTER beobachtete eine Lebensdauer in Anaerobiose bis zu 10 Tagen und machte weiterhin den interessanten Befund, daß hungernde Bluteigel in viel höherem Maße zur Anaerobiose befähigt sind als solche Exemplare, die sich mit Blut vollgesogen haben. Dieses Verhalten wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß der Energieumsatz unter anaeroben Bedingungen durch gärungsartige Spaltung von Kohlehydrat bestritten wird, und daß frisch gefütterte Bluteigel im Gegensatz zu hungernden nur wenig Glykogen enthalten.

6. Mollusken.

Muscheln. Den trägen Bewegungen der Muscheln entspricht auch die geringe Intensität ihres Stoffwechsels. Das gelegentliche Öffnen und Schließen der Schale, die Bewegungen des Fußes bilden ihre einzige Tätigkeit und erfordern einen nur minimalen, kaum feststellbaren Energieaufwand. Das Öffnen der Schale wird durch ein elastisches Schloßband, die Schließung durch einen echten Tonusmuskel bewirkt. Die Dauerkontraktion der Schließmuskeln ist nach BETHE² mit keiner nachweisbaren Steigerung des Energieumsatzes verbunden.

Außerdem hat der Stoffwechsel während eines großen Teiles des Jahres nur eine Vita minima zu bestreiten. Wie sich aus den schon erwähnten Untersuchungen WEINLANDS³ ergibt, kann die Energieproduktion in den Ruheperioden bis auf weniger als ein Zehntel des normalen Wertes herabgesetzt sein. Der Umsatz der kleineren Muschelarten ist relativ hoch, jedenfalls wesentlich höher als bei einem Vergleich mit größeren Spezies der Oberflächenausdehnung entspricht. Um so auffallender ist es, daß das Oberflächengesetz bei verschiedenen großen Muscheln der gleichen Art deutlich zur Geltung kommt.

Tabelle 9.

Tierart	Gewicht	O ₂ -Verbrauch pro kg/Std.	Autor
Anodonta, frisch gefangen .	262,0	2,02	WEINLAND ³
Anodonta im Ruhezustand .	275,0	0,18	WEINLAND ³
Venus verrucosa (5 Tiere) . .	226,0	4,69	PARNAS ⁴
Pecten Jacobaea	29,0	8,43	PARNAS ⁴
Mytilus edulis	ca. 20	12,2	JOLYET u. REGNARD ⁵
Ostrea virginica	47,8	15,5	MITCHELL ⁶

Bei frisch gefangenen Teichmuscheln beträgt der Anteil der Schale am Gesamtgewicht 23%, der Anteil der Schalenflüssigkeit 38%. Die Gewebe haben einen durchschnittlichen Trockensubstanzgehalt von 13,5%. Nach monatelangen Hungern sinkt die Trockensubstanz der Gewebe auf ca. 9%; sie besteht dann fast ausschließlich aus Eiweiß (WEINLAND³). Die frisch gefangenen Muscheln enthalten einen reichlichen Vorrat an Fett und Glykogen. So wurde z. B. in der Trockensubstanz der Auster ohne Schale 9,5–20% Glykogen⁷ und 10,6% Fett nachgewiesen. Über die Veränderungen des Glykogengehaltes mit der Jahreszeit (s. S. 425).

¹ BUNGE, G.: Hoppe-Seylers Z. **12**, 565 (1888); **14**, 318 (1890).

² BETHE, A.: Pflügers Arch. **142**, 291 (1911).

³ WEINLAND, E.: Z. Biol. **69**, 1 (1919).

⁴ PARNAS, K.: Pflügers Arch. **134**, 441 (1910).

⁵ JOLYET u. REGNARD: Arch. Physiol. 2. Sér., **4**, 44, 584 (1877).

⁶ MITCHELL, P. H.: Bull. U. S. Bur. of Fisheries **35**, 153 (1915/16).

⁷ PEKELHARING: Hand. van het. S. Neederl. Geneeskund. Kongr. Rotterdam **1901**, 166.

Zitiert nach SCHULZ.

⁸ ROSENFELD, G.: Wiss. Meeresuntersuch. N. F. Abt. Helgoland 1902, 57.

Über das bei Miesmuscheln gelegentlich beobachtete Gift ist sehr wenig bekannt. SCHULZ¹ denkt an Stoffe, die mit dem von BRIEGER² bei *Mytilus* nachgewiesenen Betain verwandt sind.

Gastropoden. Die Stoffwechselintensität der Schnecken ist im Durchschnitt wesentlich höher als diejenige der Muscheln. Das ist wohl in erster Linie auf den relativ höheren Tätigkeitsstoffwechsel und auf die weitere Differenzierung der Gastropoden zurückzuführen. Besonders hoch ist der Umsatz der Lungenschnecken. Von diesen haben kleinere Arten, wie z. B. *Limax agrestis*, zwar einen höheren Sauerstoffverbrauch als größere Spezies, jedoch wird der Umsatz bei den kleineren Arten nicht in dem Maße größer gefunden, wie es dem Oberflächengesetz entsprechen würde. In folgender Tabelle sind die Ergebnisse von Gaswechseluntersuchungen an Schnecken zusammengestellt:

Tabelle 10. (Nach KESTNER-PLAUT.)

Tierart	Gewicht	O ₂ -Verbrauch pro kg/Std.	Zustand	Autor
Opisthobranchier:				
<i>Thetys leporina</i>	152	12,39/16°	gefüttert	VERNON ³
<i>Aplysia punctata</i>	58	30,6/18°	Hunger	BETHE ⁴
" "	65	11,3/18°	Hunger	BETHE ⁴
" "	215	21,0/16°	Hunger	COHNHEIM ⁵
Heteropoden:				
<i>Pterotrachea coronata</i> . .	57	8,84/16°	gefüttert	VERNON ³
Pulmonaten:				
<i>Limnaeus stagnalis</i> . . .	233 (o. Sch)	82,3/20°	Hunger	JOEL ⁶
<i>Limax agrestis</i>	0,183	319/19,5°	gefüttert	THUNBERG ⁷

Aus den Untersuchungen HESSES⁸, dessen Methodik von KESTNER und PLAUT abgelehnt wird, ergibt sich, daß der O₂-Verbrauch bei ausgekrochenen Exemplaren von *Helix pomatia* 2- bis 3mal höher ist als bei eingedeckelten Tieren. Der genannte Autor fand bei der Weinbergschnecke außerordentlich hohe respiratorische Quotienten. Es ist jedoch nicht angängig, hieraus auf unvollständige Oxydationsvorgänge zu schließen, da die CO₂-Ausscheidung wegen der besonderen Verhältnisse des Kalkstoffwechsels bei Muscheln und Schnecken nicht die tatsächlich im Stoffwechsel produzierte Kohlensäuremenge erkennen läßt.

Die Land-Gastropoden können bei trockener Jahreszeit monatelang ohne Nahrungsaufnahme anscheinend in einem Zustand herabgesetzter Lebensaktivität verharren¹. Andererseits besitzen sie in hervorragendem Maße die Fähigkeit, Glykogen, Fett und Kalk – zum großen Teil in der Mitteldarmdrüse² – zu speichern. Dadurch haben sie einerseits eine gewisse Unabhängigkeit von der Umgebung erhalten während andererseits die Abhängigkeit des Stoffwechsels von

¹ SCHULZ, FR. N.: Zus. Darst. 2.

² BRIEGER: Virchows Arch. **112** (1888); **115** (1889).

³ VERNON, H. M.: J. Physiol. **19**, 18 (1895).

⁴ BETHE, A.: Pflügers Arch. **142**, 291 (1911).

⁵ COHNHEIM, O.: Hoppe-Seylers Z. **76**, 298 (1911/12).

⁶ JOEL, A.: Hoppe-Seylers Z. **107**, 231 (1919).

⁷ THUNBERG, T.: Skand. Arch. Physiol. **17**, 133 (1905).

⁸ HESS, O.: Z. allg. Physiol. **10**, 273 (1910).

¹ BRÜGEMANN, W. u. P. MORITZ, Pflügers Arch. **75**, 1 (1899). — BARFURTH, D.: Biol. Zbl. **3**, 495 (1884). — Über den Bau und die Tätigkeit der Gastropoden, sind ferner: THUNBERG, T.: Arch. mikr. Anat. **22**, 473 (1883). — BARFURTH, D.: Biol. Zbl. **5**, 499 (1883). — BRÜGEMANN, D.: Über d. Glykogen: Biol. Zbl. **25**, 250 (1885). — Weitere Literatur s. S. 437.

Wassergehalt ihrer Körpersubstanz eine zweckmäßige Anpassungserscheinung an die äußeren Lebensbedingungen darstellt.

Cephalopoden. In der Größe des Umsatzes kommt die hohe Entwicklungsstufe dieser Tiere und ihre Fähigkeit zu schnellen Bewegungen zum Ausdruck. So beträgt der Sauerstoffverbrauch von *Eledone moschata*¹ (Tintenfisch) bei 15° 226.1ccm O₂ pro kg und Stunde, und bei *Octopus vulgaris*² bei 16° 86.8ccm O₂ pro kg und Stunde.

Es wurde schon im allgemeinen Teil erwähnt, daß dem kupferhaltigen Blutchromogen der Cephalopoden die gleiche Bedeutung für den Sauerstofftransport zukommt wie dem Hämoglobin der höheren Tiere.

7. Tunicaten (Manteltiere).

Die Tunicaten sind einerseits durch einen hohen Wassergehalt und andererseits durch einen besonders hohen Anteil der Kohlehydrate an ihrer Trockensubstanz ausgezeichnet. Sie stehen also in ihrer Zusammensetzung den Pflanzen sehr nahe. Außerdem besteht der Mantel der Tunicaten neben anorganischen Substanzen vorwiegend aus Cellulose (Tunicin), die nach neueren röntgen-spektroskopischen Untersuchungen³ mit pflanzlicher Cellulose vollkommen identisch ist. Die Trockensubstanz der Gewebe enthält nach STARKENSTEIN⁴ 26% Glykogen.

Aus den Blutzellen von *Phallusia mamillata* hat HENZE⁵ eine organische Vanadiumverbindung mit einem Gehalt von 8.62–10.36% Vanadium isoliert. Dieses Chromogen, das auch im Blute kleinerer Ascidienarten nachgewiesen werden konnte, ist in besonderen maulbeerartigen Zellen enthalten, deren Inhalt eine stark mineralisierende Reaktion aufweist. Diese beruht auf der Anwesenheit freier Schwefelsäure in einer Konzentration von ca. 3%. Das Vanadium ist in den charakteristischen Blutzellen als Vanadiumtrioxydverbindung enthalten; in Gegenwart von Oxydationsmitteln geht es leicht in die Tetroxydstufe (Vd₂O₄) über. HENZE nimmt an, daß der Farbstoff des Ascidienblutes eine besondere Bedeutung als Oxydationskatalysator besitzt und durch die stark saure Reaktion der Maulbeerzellen vor einer Selbstoxydation geschützt wird. Es liegen also ähnliche Verhältnisse vor wie für das zweiwertige Eisen. Wie sich aus den Untersuchungen WINTERSTEIN⁶ ergibt, hat das Blut von *Phallusia mamillata* nicht die Fähigkeit, Sauerstoff in lockerer Bindung zu speichern. Das gleiche konnte HENZE für den isolierten Farbstoff feststellen. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß ja auch nach neueren Untersuchungen von WARBURG⁷ das Hämoglobin bzw. seine Haeminkomponente für die Oxydationskatalyse von Bedeutung ist.

Gaswechseluntersuchungen an Tunicaten sind nur von VERNON ausgeführt worden. Über den O₂-Verbrauch von *Salpa tilesii* und *Salpa pinnata* sind Angaben in der Haupttabelle des allgemeinen Teils enthalten (s. S. 380).

8. Arthropoden.

Crustaceen. Im Stoffwechsel der Crustaceen spielt der Kohlehydratumsatz eine besondere Rolle, da ständig große Mengen von Aminokohlehydrat für den Aufbau des Panzers benötigt werden. In neuerer Zeit wurde der Mineral- und

¹ COHNHEIM, O.: Hoppe-Seylers Z. **76**, 298 (1911/12).

² VERNON, H. M.: J. of Physiol. **19**, 18 (1895).

³ HERZOG, R. O. u. H. W. GONELL, Hoppe-Seylers Z. **141**, 63 (1924).

⁴ STARKENSTEIN, E.: Biochem. Z. **27**, 53 (1910).

⁵ HENZE, M.: Hoppe-Seylers Z. **72**, 494 (1911); **79**, 215 (1912); **86**, 340 (1913).

⁶ WINTERSTEIN, H.: Biochem. Z. **19**, 384 (1909).

⁷ WARBURG, O.: Naturwiss. 1928. S. 345.

Kohlenhydratstoffwechsel verschiedener Meereskrebse von E. v. SCHÖNBORN¹ untersucht, dessen Ergebnisse an *Carcinus maenas* im folgenden auszugsweise wieder gegeben sind:

Tabelle 11.

	Glykogen	Proteingehalt	Asche	CHO	Crustaceen	Fett	Fettsäuren
	g	%	%	%	%	%	%
3 Tiere, reichlich ernährt . . .	70,3	24,6			1,0		0,71
3 Tiere, reichlich ernährt . . .	20,5	24,2	12,1				
3 Tiere, seit 12 Tage hungernd .	59,1	30,5			0,38		0,15
1 Tier sofort nach der Häutung	23,1				0,114	0,064	
1 Tier sofort nach der Häutung	12,3	18,8		2,9			
1 Tier, vor längerer Zeit gehäutet	25,0	37,1		11,1		(1,5—3)	

Mit der Chitinbildung nach der Häutung ist eine wesentliche Abnahme des Glykogenvorrates verbunden. Nach neueren Untersuchungen von HOBT und KERRIDGE² ist unmittelbar nach der Häutung praktisch gar kein Glykogen mehr vorhanden. Die organische Substanz des Panzers wird also wohl auf Kosten der Kohlenhydratdepots des Körpers aufgebaut. Für die Kalkeinlagerungen sind jedoch bei den Crustaceen im Gegensatz zu den Mollusken keine Reserven vorhanden; die benötigten anorganischen Stoffe müssen nach und nach aus der Umgebung aufgenommen werden. Über die Zusammensetzung der Gewebesubstanzen der Crustaceen s. FR. N. SCHULZ³.

Die Kohlehydrate und Fette sind bei den Crustaceen vorwiegend in der Mitteldarmdrüse abgelagert⁴. v. SCHÖNBORN¹ fand in der frischen Leber von *Maja squina* 4,8—5,58% Fett, d. i. etwa 16% der Trockensubstanz. Bemerkenswert ist weiter noch, daß aus den Leberfetten von Crustaceen das Glycerid der Laurinsäure $C_{12}H_{24}O_2$ isoliert worden ist⁵. Auch der Gesamtfettgehalt der Crustaceen, insbesondere der kleineren Arten, scheint sehr hoch zu sein, so beträgt der Fettgehalt des Crustaceenplanktons 10,4—16,4% der Trockensubstanz (nach ROSENFIELD⁶).

BRUNOW⁷ stellte seinerzeit fest, daß der Hungerumsatz bei *Astacus* fäulent, vorwiegend durch Eiweiß und Fett bestritten wird, ein Befund, den KERRIDGE und PLAUT auf den hochgradigen Hungerzustand der Versuchstiere zurück führen. Die Ergebnisse v. SCHÖNBORNS¹ an frisch gefangenen Krebsen zeigen jedenfalls, daß auch bei diesen im Hungerzustand in erster Linie Kohlenhydrate umgesetzt wird, so daß z. B. nach 18tägigem Hunger kein Glykogen mehr nachweisbar ist. COHNHEIM⁸ hat den Einfluß der Nahrungsaufnahme und des Hungers auf den Umsatz von *Palaemon serratus* untersucht. Dabei ergab sich markanterweise, daß der Sauerstoffverbrauch nach reichlicher Fleischfütterung um 20% größer war als während des Hungers.

	O ₂ -Verbrauch pro kg St.	RQ
<i>Palaemon serratus</i> hungernd . .	105,0—130,9 ccm	0,74—0,84
nach reichlicher Fleischfütterung.	99,4—123,2 „	0,90—0,95

¹ SCHÖNBORN, E. v.: Z. Biol. **57**, 534 (1912).

² HOBT, J. B. u. D. M. KERRIDGE: Proc. Roy. Soc., Ser. B, **100**, 416 (1926).

³ SCHULZ, FR. N.: Zus. Darst. 2.

⁴ DASTIER, Soc. Biol. **53**, 412 (1901). Siehe ferner v. SCHÖNBORN¹ u.

⁵ CHABARD, J. Pharmaz. et de Chim. **28**, 443 (1894).

⁶ ROSENFIELD, W.: Wisconsin. Meeresforschungsber. u. F. **5**, Abt. Hydrobiol. **57** (1902).

⁷ BRUNOW, O.: Z. allg. Physiol. **12**, 215 (1910).

⁸ COHNHEIM, O.: Hoppe-Seyler's Z. **76**, 298 (1911/12).

Die Energieproduktion der Crustaceen ist durchschnittlich nur wenig höher als die der höheren Mollusken, sie weist aber bei den einzelnen Spezies auch nicht annähernd so große Schwankungen auf, wie sie sich bei den verschiedenen Molluskenarten ergaben.

Insekten. Für die außerordentliche Höhe des Umsatzes der Insekten sind wohl außer den bisher häufiger diskutierten Faktoren, wie Kleinheit der Einzelindividuen, höhere Differenzierung und außer umfangreichem Tätigkeitsstoffwechsel noch andere Umstände verantwortlich zu machen.

Es läßt sich immer wieder beobachten, daß träge Tiere einen niedrigen, lebhaftere Tiere einen hohen Grundstoffwechsel haben, der gewissermaßen Voraussetzung und Vorbedingung eines entsprechenden Tätigkeitsstoffwechsels bildet. Es erscheint uns selbstverständlich, daß die arbeitsamen Bienen und Ameisen, die rastlosen Fliegen einen hohen Arbeitsumsatz haben müssen. Die durch ihre Tätigkeit bedingten Stoffwechselsteigerungen wären bei einem niedrigen Niveau des Ruhestoffwechsels undenkbar. Nun treten aber bei den Insekten die besonderen Verhältnisse eines überaus intensiven Baustoffwechsels hinzu. Keine andere Tierart zeigt wohl in jeder Lebensphase solche umfangreichen Stoffumwandlungen wie die Insekten. Das überaus rasche Wachstum der Larven, die durchgreifenden strukturellen und chemischen Transformationen während der Puppenzeit, die im Verhältnis zum Eigengewicht ungeheure Eiproduktion der entwickelten Insekten — alle diese Vorgänge sind nicht nur in der Energiebilanz enthalten, sondern setzen einen hohen Grundstoffwechsel voraus. Danach wird es auch verständlich, daß die anderen vorher genannten Faktoren, die sonst für eine besondere Höhe des Umsatzes verantwortlich sind, bei den Insekten mehr oder weniger in den Hintergrund treten; so erklärt es sich, daß die Stoffwechselintensität pro Masseneinheit z. B. bei der kleinen arbeitsamen Ameise nicht höher ist als bei dem relativ großen trägen Mistkäfer (SLOWTZOFF¹).

Bei der Lebhaftigkeit der meisten Insekten ist es nur unter besonderen Bedingungen möglich, den Grundstoffwechsel zu bestimmen, und zwar nur dann, wenn die Tätigkeit durch physiologische Zustände ausgeschaltet ist. Derartige Möglichkeiten bietet vor allen Dingen das Puppenstadium, und nach v. BUDDENBROCK und v. ROHR² auch die Häutungsperioden bei verschiedenen Raupen. Das merkwürdigste Versuchsobjekt aber bildet die indische Stabheuschrecke (*Dixippus morosus*), die tagsüber mit dicht an den Leib gezogenen Beinen in einem völlig bewegungslosen Starrezustand verharret, der bei höherer Temperatur (40°) in einen Starrestand übergeht. Nach v. BUDDENBROCK³ handelt es sich dabei um tonusartige Dauerkontraktionen von quergestreiften Muskeln ohne Stoffwechselsteigerung.

Orthopteren. An *Dixippus morosus* untersuchten v. BUDDENBROCK und v. ROHR¹ den Einfluß der Temperatur und des Sauerstoffpartialdruckes auf den Stoffwechsel. Bei 15° betrug der stündliche Sauerstoffverbrauch etwa 207 cem, die Kohlensäureproduktion etwa 171 cem pro kg Tier². Daraus ergibt sich ein respiratorischer Quotient von 0,822. Nach den genannten Autoren steigt der Sauerstoffverbrauch proportional der Temperaturerhöhung an (s. S. 410) und bleibt bei vermindertem Sauerstoffdruck bis herab zu einer halben Atmosphäre völlig gleich. Daraus geht hervor, daß die Tracheensysteme der Insekten eine dem

¹ SLOWTZOFF, B.: Biochem. Z. **19**, 497 (1909).

² BUDDENBROCK, W. v. u. G. v. ROHR: Pflügers Arch. **194**, 468 (1922).

³ BUDDENBROCK, W. v.: Pflügers Arch. **185**, 1 (1920).

⁴ BUDDENBROCK, W. v. u. G. v. ROHR: Z. allg. Physiol. **20**, 111 (1922). — Siehe ferner Pflügers Arch. **194**, 468 (1922).

⁵ Diese Werte sind aus den ursprünglichen für einzelne Tiere gemachten Angaben eines mittleren Tiergewichtes von etwa 1 g errechnet.

hohen Bedürfnis vollauf genügende Sauerstoffversorgung ermöglichen und dem Respirations- und Zirkulationsapparat der höheren Tiere funktionell gleichwertig sind. Nach den Ergebnissen v. BODENBROCKS und v. ROHRs wird übrigens auch die Kohlensäure zum überwiegenden Teil durch die Tracheen ausgeschieden und nicht, wie KROGH¹ annahm, durch die gesamte Körperoberfläche.

BODINE² hat an einer anderen Heuschrecke, an *Melanoplus differentialis*, Kohlensäurebestimmungen vorgenommen und festgestellt, daß bei verschiedenen großen Tieren eine auffallende Konstanz des Umsatzes pro Flächeneinheit vorhanden ist. Der Forscher fand weiterhin, daß die Größe des Umsatzes in hohem Maße vom Nervensystem abhängig ist; so zeigten geköpfte und auch geblendete Tiere eine ganz beträchtliche Herabsetzung der CO₂-Produktion. Untersuchungen über den Umsatz der einzelnen Nährstoffe liegen bei Orthopteren anscheinend nicht vor.

Coleopteren (Käfer). Die Larven und Puppen des Mehlkäfers wurden vielfach zu Gaswechselversuchen herangezogen, so von KROGH, THUNBERG und GAARDER. In den KROGHschen³ Versuchen beträgt der Sauerstoffverbrauch bei 15° durchschnittlich 105 cem pro kg und Stunde. Die Temperaturkurve der Metamorphosegeschwindigkeit folgt zwischen 18.5 und 28° einer geraden Linie. In der ersten Hälfte der Puppenzeit sinkt die CO₂-Ausscheidung stark ab und steigt nach einer kurzen Periode relativer Konstanz wieder an, ganz ähnlich wie es früher schon WEINLAND bei der Metamorphose von *Calliphora* beobachtet hatte (s. Abb. 36). KROGH machte weiterhin die Entdeckung, daß die Kohlensäureproduktion ihrem absoluten Betrage nach während der ganzen Puppenzeit bei verschiedenen Temperaturen zwischen 21 und 33° konstant bleibt. Da die Umwandlungsprozesse nach der RGT-Regel beschleunigt werden, ist die Puppenzeit bei höheren Temperaturen entsprechend verkürzt. Die zur Metamorphose notwendige Energieproduktion bleibt aber wie auch aus der Tab. 2 hervorgeht, immer die gleiche. Ein Temperaturoptimum für die Umwandlungsprozesse besteht also, energetisch betrachtet, nicht.

Tabelle 12. CO₂-Produktion während des Puppenstadiums von *Tenebrio molitor* bei verschiedenen Temperaturen.

	32,7°		27,25°		23,65°		20,9°	
	pro kg und Stunde	cem	pro kg und Stunde	cem	pro kg und Stunde	cem	pro kg und Stunde	cem
	0—24	500	0—24	450	0—24	340	0—48	252
	24—47	380	24—47	330	24—47	260	48—102	179
	47—90	335	47—90	250	47—90	209	102—120	190
	90—118	336	90—141	275	90—186	185	120—264	138
	118—133	700	141—161	400	186—230	330	264—312	219
	133—137	750	161—172	470	230—233	420	312—320	?
CO ₂ -Produktion während d. gesamten Puppenstadiums pro kg.	59,3	1	58,0	1	59,1	1	59,6	1
Relative CO ₂ -Pro- duktion ⁴	1,693		1,333		1,000		0,738	
Relative Entwick- lungsgeschwindig- keit ⁴	1,697		1,357		1,000		0,734	

¹ KROGH, A.: Pflügers Arch. **179**, 95, 113 (1920).

² BODINE, J. H.: J. of exper. Zool. **35**, 47 (1922).

³ KROGH, A.: Z. allg. Physiol. **16**, 178 (1914).

⁴ Die CO₂-Produktion und die Entwicklungsgeschwindigkeit bei 23,65° sind willkürlich gleich 1 gesetzt und die entsprechenden Werte bei den andern Temperaturen darauf bezogen. Für Entwicklungsgeschwindigkeit und Gesamt-CO₂-Produktion ergeben sich dabei die gleichen relativen Werte.

Die wichtigen Untersuchungen GAARDERS¹ an Mehlkäferpuppen zeigten, daß der Sauerstoffverbrauch von einer bestimmten Konzentration ab vom Partialdruck völlig unabhängig ist (s. S. 395).

Temperatur ° C	O ₂ -Verbrauch pro kg/St.	RQ
14	222 ccm	1,1
17	268 „	0,8

Aus den bereits im allgemeinen Teil (S. 392) erörterten Untersuchungen THUNBERGS² seien in nebenstehender Tabelle noch einige Angaben über den Gaswechsel von Mehlkäferlarven nachgetragen.

Für den Maikäfer fanden BATELLI und STERN³ einen außerordentlich hohen Umsatz, der wohl zum Teil auf die motorische Unruhe der Tiere zurückzuführen sein dürfte.

Temperatur ° C	O ₂ -Verbrauch pro kg/St.	CO ₂ -Produktion pro kg/St.	RQ
20	930 ccm	610 ccm	0,65
30	1620 „	1120 „	0,69

Die gleichen Forscher haben auch Untersuchungen über den Gaswechsel zerriebener Insekten⁴ angestellt und gefunden, daß derselbe im allgemeinen

noch recht hoch bleibt, ja bei einigen Insekten, z. B. beim Maikäfer, nach dem Zerreiben höher ist als in vivo. Der RQ bleibt unverändert. Durch Erhöhung der Sauerstoffkonzentration wird der Gaswechsel auch im Insektenbrei nicht gesteigert. Ältere Untersuchungen am Maikäfer stammen von REGNAULT und REISET⁵. Die Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauchs von der Temperatur bei *Dytiscus marginalis* und bei Aeschnalarven wurde von JOEL⁶ untersucht.

Untersuchungen über die Abhängigkeit des Stoffwechsels von der Nahrung und während des Winterschlafes wurden von FINK⁷ am Kartoffelkäfer ausgeführt.

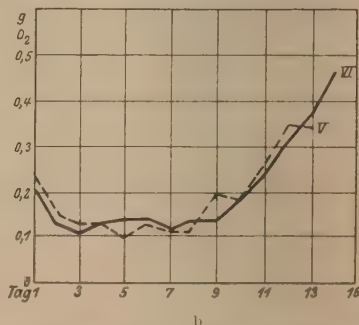
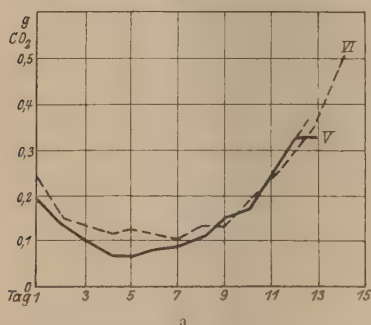


Abb. 36. a) O₂-Verbrauch Puppen von *Calliphora*, b) CO₂-Ausscheidung durch die Puppen von *Calliphora*, während der Metamorphose von Tag zu Tag in 2 Versuchsreihen; (in Versuch I von 305 Individuen = 22,64 g und in Versuch VI von 340 Individuen = 27,56 g).

Dipteren. Über den Gesamtstoffwechsel von *Ophyra cadaverina* (Kadaverfliege) und von *Calliphora vomitoria* (Fleischfliege) liegen wertvolle Arbeiten von TANGL⁸ bzw. WEINLAND⁹ vor. Aus den Untersuchungen des erstgenannten For-

¹ GAARDER, T.: Biochem. Z. **89**, 48 (1918).

² THUNBERG, T.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **17**, 133 (1905).

³ BATELLI u. STERN: Biochem. Z. **56**, 50 (1913).

⁴ BATELLI u. STERN: Biochem. Z. **56**, 351 (1913).

⁵ REGNAULT u. REISET: Ann. Physique et Chim. **25**, 299 (1844).

⁶ JOEL, A.: Hoppe-Seylers Z. **107**, 231 (1919).

⁷ FINK, D. E.: J. gen. Physiol. **7**, 527 (1925). Biol. Bull. of the marine biol. Labor. **49**, 381 (1925).

⁸ TANGL, F.: Pflügers Arch. **130**, 155 (1909).

⁹ WEINLAND, E.: Z. Biol. **47**, 232 (1906).

schers ergab sich, daß Ophyra-larven von ihrem bisherigen Milieu (menschlicher Kadaver) entfernt in den letzten Stadien vor der Verpuppung und während der Metamorphose einen großen Teil ihres Fettvorrates verbrauchten; der N-Gehalt blieb vollständig konstant. Für das ausgeschlüpfte entwickelte Insekt ging etwa ein Drittel des Gesamtstickstoffes mit der Puppenhülle verloren. S. Tab. 13.

In den einzelnen Entwicklungsstadien unterliegt der Trockensubstanzgehalt anscheinend bei allen Insekten großen Schwankungen; ein Maximum wird während der Puppenzeit erreicht. Der Wassergehalt des ausschließenden Insektes ist aber wieder der gleiche wie bei den Larven, da durch die zurückbleibende Puppenhülle mit ihrem überaus hohen Trockensubstanzgehalt der Wasserverlust während der Puppenzeit ausgeglichen wird.

Über den Gaswechsel während der Metamorphose brachten die Untersuchungen WEINLANDS an Calliphorafliegen wertvolle Aufschlüsse. Während des 14tägigen Umwandlungsstadiums sinken Kohlensäureproduktion und Sauerstoffverbrauch ganz beträchtlich ab, bleiben einige Tage auf niedrigem Niveau und steigen dann wieder stark an.

Das Absinken und Wiederanstiegen der CO_2 -Ausscheidung während der Puppenzeit hat auch schon SOSNOWSKI¹ beobachtet. Über die entsprechenden Befunde KROGHs an Mehlkäferpuppen wurde bereits S. 443 berichtet. Auch TANGEL machte ähnliche Erfahrungen.

WEINLAND nimmt an, daß der eigentümliche Verlauf der Gaswechselkurven während der

¹ SOSNOWSKI: Bull. Acad. sci. de Cracau, Sc. math. et nat. 1902, 568.

Tabelle 13.

Nummer des Versuches	Datum	Untersuchtes Objekt	Gewicht g	Wasser g	Trockensubstanz g	Organische Substanz g	Asche g	Fett (Petroleum-Äther-extrakt) g	Fett (Versetzung nach LIEBERMANN) g	N g	Chemische Energie cal
100 g enthalten:											
I.	19. April	Larven	—	69,10	30,90	29,03	1,87	14,05	13,03	2,22	212,9
II.	25. April	"	—	62,74	37,26	34,65	2,61	—	13,90	2,84	247,7
VII.	25. April	Puppen	—	59,71	40,29	37,48	2,81	16,44	14,90	3,19	265,1
VIII.	6. Mai	"	—	52,92	47,08	43,96	3,12	20,38	16,43	3,98	305,2
IX.	6. 10. Mai	Puppenhüllen Fliegen	—	5,57	94,43	81,06	13,37	9,17	6,84	10,32	467,5
				66,62	33,38	31,88	1,50	14,13	12,10	2,61	224,1
1000 Stück enthalten:											
I.	19. April	Larven	13,33	9,21	4,12	3,87	0,25	1,87	1,70	0,295	28,38
II.	25. April	"	10,00	6,27	3,73	3,47	0,26	—	1,39	0,284	24,77
V.	25. April	Puppen	9,30	5,55	3,75	3,49	0,26	1,53	1,35	0,296	24,66
VIII.	6. Mai	"	7,40	3,92	3,48	3,25	0,23	1,51	1,22	0,295	22,58
IX.	6. 10. Mai	Puppenhüllen Fliegen	0,95	0,05	0,90	0,77	0,13	0,09	0,06	0,098	4,44
			7,32	4,88	2,44	2,33	0,11	1,03	0,09	0,191	16,10

Metamorphose durch das Ineinandergreifen zweier entgegengesetzter Prozesse verursacht wird. Er unterscheidet dabei einen negativen, einen Einschmelzungsprozeß, der in der ersten Periode des Puppenstadiums überwiegt, und einen positiven, Gewebe bildenden Prozeß, der erst im letzten Drittel der Umwandlungszeit besonders hervortritt; eine weitere Steigerung soll dann der Gaswechsel gegen Ende der Metamorphose durch die Bewegungen des ausschlüpfenden Insekts erfahren. Nach TANGI ist auch die hohe CO_2 -Produktion zu Beginn der Metamorphose damit zu erklären, daß die Larve sich noch nicht in einem völligen Ruhezustand befindet.

Der RQ sinkt in den ersten Tagen der Puppenzeit auf besonders niedrige Werte und steigt nach größeren Schwankungen erst in den letzten Tagen wieder an. WEINLAND glaubt, daß die niedrigen respiratorischen Quotienten, die Werte bis zu 0,46 erreichen können, auf das Auftreten von unvollkommenen Oxydationsprodukten zurückzuführen sind.

Über die Abhängigkeit des Gaswechsels von der Temperatur haben BATELLI und STERN¹ Untersuchungen an Fliegen, Fliegenlarven und Puppen ausgeführt. Dabei ergab sich, daß der RQ mit steigender Temperatur höher wird; der Temperaturkoeffizient der CO_2 -Produktion ist also größer als derjenige der Oxydationsprozesse. Die Ergebnisse der genannten Autoren sind in folgender Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle 14.

Tierart	Temperatur	O_2 -Verbrauch kg/St.	CO_2 -Produktion kg/St.	RQ
Fliegenlarven . . .	20°	1300	1050	0,81
	30°	2040	1650	0,81
	40°	3900	3280	0,84
	50°	5200	4520	0,87
Fliegenchrysaliden	10°	170	90	0,52
	20°	260	170	0,65
	30°	480	320	0,67
	40°	710	510	0,72
Fliegen	10°	960	590	0,61
	20°	3100	2300	0,74
	30°	5800	4400	0,76
	40°	9600	7500	0,78
	50°	12900	9700	0,75

Während der Metamorphose der Fliegenlarve wird der Energieumsatz fast ausschließlich durch Fettverbrennung bestritten. Das in der Larve vorhandene Glykogen wird ebenfalls ganz aufgebraucht, aber anscheinend nur zur Chitinbildung verwendet; außerdem wird noch Eiweiß in Chitin umgewandelt. Bei einer rein bilanzmäßigen Betrachtung der Analysenergebnisse WEINLANDS würde aber auch der Deutung nichts entgegenstehen, daß das ursprünglich vorhandene Glykogen ganz oder zum Teil verbrannt, und das Chitin zu einem entsprechenden größeren Teil aus Eiweiß bzw. aus Fett neugebildet wurde. Als Endprodukt des Eiweißstoffwechsels kommt für die Puppenzeit nur Harnsäure in Betracht, die nach den umfangreichen Umformungsprozessen von dem entwickelten Insekt in beträchtlicher Menge entleert bzw. in der Puppenhülle zurückgelassen wird.

Während des Larvenstadiums scheint der vorherrschende Stoffwechselprozeß eine Fettbildung aus Eiweiß zu sein; Stickstoff wird dabei in Form von Ammoniak ausgeschieden.

¹ BATELLI, F. u. L. STERN, Biochem. Z. **56**, 50 (1913).

Nach Maßgabe der von BATELLI und STERN ermittelten respiratorischen Quotienten scheint der Energieumsatz auch bei den ausgebildeten Fliegen zum überwiegenden Teile durch Fettverbrennung bestritten zu werden. Für die fliegenden Insekten ist natürlich das Eigengewicht von großer Wichtigkeit und die Mitnahme größerer Energievorräte in anderer Form als Fett bedeutet eine unzuweckmäßige Belastung. Mit den oben erwähnten Befunden ist auch das Problem aufgerollt, in welcher Weise nun aber eigentlich das Fett für die überaus intensive Muskeltätigkeit bei der Flugarbeit verwandt wird.

Interessante Untersuchungen über den Stoffwechsel der Pferdefliegen (*Gastrophilus equi*) hat von KEMNITZ¹ ausgeführt. Die Larven dieses Insektes, die ein etwa 10 Monate dauerndes parasitisches Stadium in der Magenschleimhaut des Pferdes durchmachen und dann mit dem Kote entleert werden, sind in hohem Maße befähigt, ohne Sauerstoff zu leben. In Wasserstoffatmosphäre produzieren sie zwar weniger Kohlensäure als in Gegenwart von Sauerstoff, sie können aber in reiner CO₂-Atmosphäre auf Gelatinenährböden gezüchtet werden. Unter anaeroben Bedingungen schwindet das reichlich vorhandene Glykogen; dafür tritt Fett vermehrt auf. KEMNITZ vertritt die Meinung, daß die *Gastrophilus*-larven durch Umwandlung von Kohlehydrat in Fett in ganz ähnlicher Weise ihr Leben unter sauerstoffarmen Bedingungen zu fristen vermögen wie die Askariden, nur daß bei den *Gastrophilus*-larven die gebildeten Fettsäuren nicht ausgeschieden, sondern als energiereiches Material mit Glycerin verestert im Organismus zur späteren Verwendung gestapelt werden. In ihrem natürlichen Milieu bilden die Larven das bei ihnen reichlich nachweisbare Glykogen höchstwahrscheinlich aus Eiweißstoffen, die das Wirtstier liefern muß. Dabei soll das in den Tracheenzellen vorhandene Hämoglobin „vielleicht unter Vermittlung einer Oxydase oder des Systems Peroxydase, Katalase“ eine besondere Rolle spielen. Merkwürdigerweise wird unter anaeroben Bedingungen im Gegensatz zu anderen bekannten Fällen von anaeroben Leben weniger Glykogen zersetzt als unter aeroben Bedingungen. Im ganzen ergibt sich für 100 g Larven in 24 Stunden folgende Bilanz:

	Glykogen- verlust	CO ₂ -Pro- duktion	Fettbildung g
1. bei der H ₂ -Respiration.	0,723	0,276	0,060
2. bei Luftrespiration . .	1,334	0,544	0,033

Bei fortlaufenden Analysen von *Gastrophilus*-larven, die aus der Magenschleimhaut von Pferden zu verschiedenen Zeiten entnommen wurden, ergab sich, daß während des Larvenstadiums eine ganz beträchtliche Anhäufung von Fett stattfindet. Das Glykogen nimmt in den ersten Monaten zu, um später wieder abzusinken.

Die Umwandlung von Fett in Kohlehydrate muß u. E. als energieliefernder Prozeß für Organismen, die unter sauerstoffarmen Bedingungen leben, ernstlich in Betracht gezogen werden. Handelt es sich doch hierbei im Prinzip um einen der bakteriellen Buttersäuregärung ganz analogen Vorgang; ein Unterschied besteht nur darin, daß bei der Fettbildung aus Kohlehydrat eine größere Energiemenge in den hohen Fettsäuren gebunden wird, und daß der bei der Buttersäuregärung frei werdende Wasserstoff anscheinend in irgendeiner Form energetisch verwertet wird. Möglicherweise wird er durch die wohl häufig immer noch vorhandenen geringen Sauerstoffmengen verbrannt; dann hätte diese Umwandlung nur den Sinn, freien Wasserstoff als höchstwertiges Brennmaterial zu liefern.

Hymenopteren. Die stofflichen Veränderungen während der Entwicklung der Bienen, insbesondere der Arbeiterbienen und Drohnen, wurden von STRAUSS² untersucht. Die Bienenlarve zeigt ein besonders rasches Wachstum. Während

¹ KEMNITZ, G. A. v.: Z. Biol. **62**, 129 (1917).

² STRAUSS, J.: Z. Biol. **56**, 347 (1911).

des 6tägigen Larvenstadiums wird bei Arbeitsbienen das 3000fache des frischen Eigewichtes erreicht. Die Tatsache, daß sich die Bienen und Bienenlarven vorzugsweise von Kohlehydraten ernähren, erklärt wohl einige Abweichungen, die sich in ihrem Stoffwechsel gegenüber anderen Insekten ergeben. Schon die Bienenlarve verbraucht neben Fett große Mengen Kohlehydrat; auch der Energieumsatz während der Metamorphose wird zum großen Teil durch Kohlehydratumsatz bestritten; daneben wird naturgemäß auch ein Teil des während des Larvenstadiums aus Kohlehydraten gebildeten Fettes verbraucht (s. BISHOP¹).

Die Arbeitsbienen enthalten während der verschiedenen Entwicklungsstadien pro Tier in mg:

Tabelle 15.

		Gewicht in mg		Glykogen	Fett	N	Chitin
		frisch	trocken	mg	mg	mg	mg
Ei	1. Tag	0,05		0,01			
	2. „	0,06	0,02				
Larve	1. „	0,3	0,07				
	3. „	26,7	5,0	1,2	0,5	0,4	
		33,3	5,9	0,6	0,5	0,6	0,05
	5. „	21,0	27,8	7,2	4,4	1,6	
		134,5	33,1		4,9		
	6. „	132,6	31,8	8,8		1,9	
		153,2	43,6	11,5			
Puppe	1. „	175,6	40,1	9,0	6,0	1,8	
		147,2	34,1	9,2	(3,8)	(3,7)	
	5. „	130,0	27,4	5,6	(4,7)	2,2	
	10. „	122,0	19,8	0,4	2,0	1,9	1,3
	12. „	117,0	17,8	0,5	1,7	1,9	0,9
Imago, eben ausgeschlüpft		117,0	17,8	0,6			1,4
fliegend		92,0	25,4	0,9	1,8	2,9	

Die starke Beteiligung der Kohlehydrate am Stoffwechsel ist bei den Bienen, wie schon erwähnt, in erster Linie auf die Zusammensetzung der Nahrung zurückzuführen. STRAUSS zieht aber weiterhin die Möglichkeit in Erwägung, daß der Energieumsatz der eingeschlossenen Puppe durch anaerobe Spaltungen bestritten werden müßte, und daß hierfür der beträchtliche Glykogenvorrat der Bienenlarven von besonderer Bedeutung sein könnte. Für seine weitere Annahme, daß vielleicht die Wachsbildung der Bienen in Analogie zu setzen wäre zur Fettsäurebildung bei anderen anaerob lebenden niederen Tieren, liegen keine Anhaltspunkte vor.

Über den Gaswechsel der Bienen besitzen wir leider nur wenige zuverlässige Untersuchungen. Nach MARIE PARHON² sollen die Bienen im Sommer bei 20° 17 Liter Sauerstoff pro Kilogramm und Stunde verbrauchen. Bei höheren Temperaturen sinkt der Sauerstoffverbrauch bis auf 5 Liter pro Kilogramm und Stunde ab; es zeigt sich hier also eine Einschränkung des Umsatzes, wie man sie nur beim wärmeregulierenden Tier erwarten sollte. Nach ARMBRUSTER³ werden für eine LAMMERTSche Periode — also für die Zeit zwischen 2 Heizsprüngen — die etwa 22 Stunden dauert, 15 Liter Sauerstoff verbraucht. In den vorliegenden Untersuchungen ergibt sich der RQ zu 1.

Über den Wärmehaushalt der Bienen wurde schon S. 415 berichtet.

BISHOP¹ untersuchte die Körperflüssigkeit der Bienenlarven auf Sauerstoff- und Kohlensäurebindungsvermögen. Der Sauerstoff ist anscheinend nur in phy-

¹ BISHOP, G. H.: J. of biol. Chem. **58**, 543 (1923); **58**, 567 (1923).

² PARHON, MARIE: Ann. des Sc. natur. **9** XI, 1 (1909).

³ ARMBRUSTER, L.: Der Wärmehaushalt im Bienenvolk. Berlin 1923, 120.

sikalisch gelöster Form vorhanden. Die Abnahme des CO_2 -Bindungsvermögens während der ersten Periode der Puppenzeit führt der Forscher auf das Auftreten von fixen Säuren zurück. Die dadurch bedingte Steigerung der H-Ionenkonzentration soll den Ablauf der Umwandlungsprozesse beschleunigen.

Ältere Arbeiten über den Stoffwechsel der Bienen stammen von ERLÉNMEYER und PLANTA, von HENNEBERG und von PLANTA. (Zit. bei F.R. N. SCHULZ, ZUS. DIRST. 2, S. 470.)

Lepidopteren. Von den Schmetterlingen ist nur der Seidenspinner Gegenstand umfangreicherer Untersuchungen geworden.

Die Eier von *Bombyx mori* entwickeln sich in zwei Stadien, die durch eine 9monatliche Winterruhe unterbrochen sind. Der Stoffumsatz während der ersten Periode ist im Verhältnis zu dem der zweiten Periode so klein, daß er vernachlässigt werden kann. In den Untersuchungen von K. FARKAS¹ wurden überwinterte Eier einer künstlichen Bebrütung bei steigenden Temperaturen unterworfen und zur Entwicklung gebracht. Die Kohlensäureproduktion stieg während einer 14tägigen Bebrütungszeit, bis die ersten Raupen auskrochen, von 0,111g auf 1,277g pro 100g Eier und 24 Stunden. Im ganzen wurden von 100g Eiern 8,75g CO_2 produziert. Während des Auskriechens erhöhte sich die tägliche CO_2 -Produktion bis auf 3,19g am 19. Tage und sank dann wieder ab. In den ersten 4 Bebrütungstagen blieb die Kohlensäureproduktion niedrig und stieg erst vom 4. bis 5. Bebrütungstag ab kontinuierlich an.

Während der Entwicklung im Ei wurden 24,13% der in den unbebrüteten Eiern enthaltenen Energiemenge verbraucht. Als „relative“² Entwicklungsarbeit für 1g Raupen ergab sich 882 cal. als „spezifische“³ Entwicklungsarbeit für 1g Trockensubstanz 3125 cal. Es ist nun bemerkenswert, daß diese Zahlen den entsprechenden, von TANGEL⁴ für den Aufbau des Hühnerembryos gefundenen Werten trotz der ungeheuren Gewichtsunterschiede zwischen Seidenspinner- und Hühnerei sehr ähnlich sind (s. S. 462).

TICHOMIROFF⁵ untersuchte die Zusammensetzung von bebrüteten und unbebrüteten Seidenspinnereiern und fand während der Bebrütung folgende stoffliche Veränderungen:

Tabelle 16.

	100 g unbebrüteter Eier enthalten:	88,84 g bebrüteter, entsprechend 100 g unbebrüteter Eier enthalten:	Veränderung während der Bebrütung:
	g	g	g
Gewicht	—	—	- 11,16
Trockensubstanz . .	35,51	30,20	- 5,31
Eiweiß und Salze . .	11,31	9,20	- 2,11
Glykogen	1,98	0,74	- 1,24
Fett	8,08	4,37	- 3,71
Lecithin	1,04	1,74	+ 0,70
Cholesterin	0,40	0,35	—
Chitin	—	0,21	+ 0,21

Die Entwicklung im Ei geht also in erster Linie auf Kosten von Fett vor sich. Daneben werden noch kleinere Mengen von Kohlehydraten und Eiweiß umgesetzt.

¹ FARKAS, K.: Pflügers Arch. **98**, 490 (1903).

² Als relative Entwicklungsarbeit bezeichnet TANGEL diejenige Energiemenge, die bei der Entwicklung von 1g wasserhaltiger embryonaler Substanz verbraucht wird.

³ Als spezifische Entwicklungsarbeit wird diejenige Energiemenge bezeichnet, die zur Entwicklung von 1g embryonaler Trockensubstanz verbraucht wird.

⁴ TANGEL, F.: Pflügers Arch. **93**, 327 (1903).

⁵ TICHOMIROFF, A.: Hoppes-Seylers Z. **9**, 518, 566 (1885).

Nach FARKAS wird der Umsatz während der embryonalen Entwicklung der Seidenraupe zu zwei Drittel durch Fettverbrennung bestritten, während sich im übrigen hauptsächlich Eiweißkörper am Stoffwechsel beteiligen. Im Bebrütungs-rückstand verbleiben etwa 53% des Eiweißes, während die übrigen Stoffe zum weit überwiegenden Teil von den Raupen übernommen werden. Während der Larvenperiode, die etwa 4 Wochen dauert, vermehren die Raupen ihr Gewicht auf das 5000 bis 6000fache.

Den Gesamtstoffwechsel während der Raupen- und Puppenzeit hat O. KELLNER¹ bearbeitet. VANEY und MAIGNON² haben spezielle Untersuchungen über das Puppenstadium ausgeführt. Die Gewichtszunahme der Raupen ist besonders stark in den ersten Häutungsperioden. Dabei nimmt der prozentische Wassergehalt der Raupen zunächst stark zu und wird in den letzten Häutungsperioden wieder geringer. In diesen Stadien erfolgt eine bedeutende Ansammlung von Fett und Kohlehydraten, und zwar wird bis zu 16,3% der Trockensubstanz an Fett und bis zu 13,7% an Kohlehydrat aufgestapelt. Als Endprodukt des Eiweißstoffwechsels werden große Mengen von Harnsäure mit dem Kot entleert. Über den Energieverbrauch während der einzelnen Häutungsperioden gibt folgende Tabelle eine Übersicht:

Tabelle 17.

	Sof. n. d. Ausschlüpfen a. d. Ei	Periode I.	Periode II.	Periode III.	Periode IV.	Periode V.
Dauer der Häutungsperioden:		175 St.	159 St.	150 St.	165 St.	193 St.
1000 Raupen wiegen (am Ende der Perioden) in g	0,414	4,734	25,57	114,05	514,17	2220,99
Trockensubstanz von 1000 Raupen (am Ende der Perioden) in g	0,098	0,752	3,662	14,92	62,69	436,85
1000 Raupen wiegen im Durchschnitt während der Perioden in g		2,574	15,15	69,81	314,11	1367,58
1 g Raupen verbrauchen an Trockensubstanz pro Tag der einzelnen Perioden im Durchschnitt in mg		83,11	71,44	70,71	35,94	19,76
Energiegehalt von 1 g oxydierter Trockensubstanz in cal		5,41	5,38	5,28	5,10	4,48
Durch 1 g Raupen in 24 St. umgesetzte Energiemenge in cal	197,6 ³	449,4	384,2	373,4	183,1	88,44

Der Verbrauch während des Einspinnens und während der Metamorphose geht aus folgender Zusammenstellung nach KELLNERS Versuchen hervor.

Tabelle 18.

	Gewicht	Wasser	Trocken- substanz	Fett	N-freier Extrakt
	g	g	g	g	g
1000 spinnreife Raupen	2220,99	1784,14	436,85	71,23	59,85
1000 Puppen mit Kokon	1170	830,09	339,26	61,25	14,15
1000 Puppen ohne Kokon	1030	812,59	217,41	61,24	14,15
Verlust beim Einspinnen (4 Tage) . . .	1050	954,05	96,94	9,98	45,70
Verlust als Puppe (9 Tage)	666,44	468,7	75,24	15,74	14,01

Aus den interessanten Untersuchungen von VANEY und MAIGNON ergibt sich, daß die Energieproduktion während der Puppenzeit zum Teil durch

¹ KELLNER, O.: Landwirtschaftl. Versuchsstat. **30**, 59 (1884); **33**, 381 (1886).

² VANEY, C. u. F. MAIGNON: C. r. Acad. Sc. **140**, 1192 (1905).

³ Nach Angaben FARKAS hinzugefügt.

Kohlhydratumsatz bestritten wird. Dabei werden die Kohlehydrate aus Eiweiß (oder auch aus Fett) anscheinend fortlaufend neugebildet, so daß es in der ersten Periode sogar zu einer Kohlhydratvermehrung kommt. Die Ergebnisse der genannten Autoren sind in folgender Tabelle enthalten:

Tabelle 19. Nährstoffumsatz während der Metamorphose.
(Nach VANEY und MAIGNON.)

Alter der Puppen Tage	Gewicht von		10 Individuen enthalten:			
	10 Puppen g	10 Puppen ohne Kokon g	Glucose g	Glykogen g	Fett g	lösliche Eiweißkörper g
1	22,29	21,87	0	0,154	0,706	0,348
2	19,45	18,04	0,0184	0,174	0,582	0,541
3	17,91	15,41	0,0094	0,117	0,469	0,531
4	16,90	14,05	0,0123	0,185	0,608	0,528
5	16,33	13,48	0,0068	0,214	0,514	0,459
6	16,11	13,26	0,0130	0,203	0,374	0,426
7	15,89	13,04	0,0071	0,193	0,401	
8	15,78	12,93	0,0036	0,162	0,384	
9	15,67	12,82	0,0196	0,145	0,363	
10	15,53	12,68	0,0018	0,137	0,379	
11	15,37	12,53	0,0058	0,144	0,270	0,376
12	15,23	12,38	0,0066	0,142	0,378	
13	15,13	12,28	0,0088	0,060	0,343	
14	15,04	12,19	0,0045	0,083	0,304	0,263
15	14,75	11,90	0,0026	0,089	0,256	
16	14,60	11,75	0,0064	0,080	0,224	0,138
17	14,45	11,60	0,0073	0,041	0,276	0,094
Schmetterlinge in Paarung:		7,50	0,0018	0,068	0,373	0,055
Nach Paarung und Eiablage:		3,20		0,034	0,076	

Betrachtet man nunmehr, wie die in einer bestimmten Menge spinnfähiger Raupen enthaltenen Energiemengen bis zum Schluß des letzten Lebensabschnittes verwertet werden, so ergibt sich nach FARKAS folgendes Bild:

Es sind enthalten	Proz. der Trockensubstanz	Proz. des Energieinhaltes
In den Schmetterlingen	15,98	15,37
In den Eiern	9,12	10,06
In den ausgeschiedenen Stoffen, insbesondere im Kokon .	44,35	37,01
Verbraucht werden bis zum Schluß des letzten Lebensabschnittes (Paarung und Eiablage)	30,55	37,56

Über die Größe des Gaswechsels der spinnfähigen Raupen liegen Angaben von BATELLI und STERN¹, von REGNAULT und REISET² und von v. BUDDENBROCK und v. ROHR³ vor. Nach den erstgenannten Autoren beträgt der O₂-Verbrauch der Raupen unmittelbar vor der Verpuppung 680cem, die CO₂-Produktion 620cem pro Kilogramm und Stunde bei 20°, der RQ ist 0,91.

Zum Schluß dieses Abschnittes sei noch eine Zusammenstellung HELLERS⁴ über den Hungerstoffwechsel verschiedener Insekten im Imagostadium wiedergegeben. Daraus geht zunächst hervor, daß der Energieverbrauch einiger In-

¹ BATELLI, F. u. L. STERN, Biochem. Z. **56**, 50 (1913).

² REGNAULT u. REISET, Ann. Physique et Chim. **25**, 299 (1844).

³ BUDDENBROCK, W. v. u. G. v. ROHR: Pflügers Arch. **194**, 468 (1922).

⁴ HELLER, J.: Biochem. Z. **112**, 74 (1926).

Tabelle 20. Hungerstoffwechsel verschiedener Insekten.

	Dauer	Gewichts- verlust	Wasser- verlust	Trocken- substanz- verlust	Fett- verlust	Eiweiß- verlust	Energie- ver- brauch	Es wurden geliefert von			Energiever- brauch auf 1 kg Trocken- substanz	Anmerkungen
	Tag							in Proz. des Anfangsgehaltes			Cal	
								Fett	Eiweiß	Kohle- hydrat		
								in Proz. des Energieverbrauchs				
<i>Deilephila euphorbiae</i>	12	58,7	66,3	42,2	69,5	41,0	40,3	51,7	45,5	2,8	3050	
<i>Bombyx mori</i> (Seidenspinner)	2	—	—	52,9	—	—	33,0	—	—	—	2762	FARKAS, Pflügers Arch. 98, 490 (1903).
<i>Ophrya cadaverina</i> (Kadaverfliege)	6	—	—	44,3	—	—	49,0	64,2	< 35,8	2	ca. 4200	TANGL, Pflügers Arch. 130, 1 (1909).
<i>Melolontha vulgaris</i> (Malkäfer)	21	29,9	35,8	15,1	85,65	21,9	28,5	68,7	31,3	—	1430	SLOWTZOFF, Beitr. Chem. Phys. u. Path. 4.
<i>Geotrupes stercoralis</i> (Mistkäfer)	8	21,6	30,6	4,8	62,8	19,3	21,2	65,0	35,0	—	1010	SLOWTZOFF, Biochem. Z. 19, 504 (1909).
<i>Bombus terrestris</i> (Hummel)	1,5	24,0	36,2	—	20,6	7,45	1,7	58,5	41,5	—	?	Nach SLOWTZOFF. Ebenda.
Libelle	3	20,2	28,7	—	49,0	10,8	4,0	66,8	32,0	1,2	212	Beitr. Chem. Physiol. u. Path. 6 163, 170. (1905).

FARKAS, Pflügers Arch. **98**,
490 (1903).
TANGL, Pflügers Arch. **130**,
1 (1909).
SLOWTZOFF, Beitr. (chem.
Phys. u. Path. **4**.
SLOWTZOFF, Biochem. Z. **49**,
504 (1909).
Nach SLOWTZOFF. Ebenda.
Beitr. Chem. Physiol. u. Path.
6, 163, 170. (1905).

sekten im Verhältnis zu ihrem Gesamtenergieinhalt außerordentlich hoch ist. Es ergibt sich weiterhin, daß der Hungerumsatz zu mehr als 50% durch Fettoxydation, im übrigen aber fast ausschließlich durch Eiweißschmelzung bestritten wird.

9. Poikilotherme Wirbeltiere. ¹

Fische. RUBNER¹ kommt in seinen vergleichenden Betrachtungen über das Leben der kaltblütigen Wirbeltiere zu dem Ergebnis, daß bei diesen die Grundzüge der Ernährung die gleichen wie bei den Warmblütern seien.

Bei wachsenden Fischen werden ganz ähnliche Anteile des Umsatzes für den Aufbau verwendet wie bei den Warmblütern, z. B. beim Lachs 31,6%, beim Hecht 27,7% und bei den Säugern 34%. Der einzige Unterschied besteht darin, daß bei den Fischen die Anwachzeiten wegen ihres relativ niederen Umsatzes „inschier Endlose gedehnt“ erscheinen (RUBNER). So braucht z. B. ein Hecht von 70 g Gewicht 274 Tage, um sein Gewicht zu verdoppeln, während ein neugeborenes Kaninchen vom gleichen Anfangsgewicht infolge seiner etwa 40mal größeren Stoffwechselintensität den gleichen biologischen Effekt — Wachstum bis zur Gewichtsverdoppelung — in 6 Tagen erreichen kann.

Vergleicht man den Energieumsatz der Fische mit demjenigen der höher differenzierten Wirbellosen, so ergibt sich, daß die Stoffwechselintensität auch bei kleineren Fischarten nicht größer ist als bei den höheren Mollusken und die Umsatzgröße mancher Insekten nicht annähernd erreicht.

Die Energieproduktion ist bei warmblütigen Tieren natürlich wesentlich höher als bei *gleich großen* Fischen. Andererseits macht aber

¹ RUBNER, M.: Biochem. Z. **148**, 222, 278 (1924).

RUBNER darauf aufmerksam, daß es bezüglich der Stoffwechselintensität keine scheidende Grenze zwischen dem Protoplasma des Kaltblüters und des Warmblüters gibt, so daß es mit fortschreitender Massenentwicklung der Sauer, z. B. beim Pferde, zu einem so geringen Energieverbrauch pro Masseneinheit kommt, wie ihn etwa der Goldfisch zeigt.

Bei dem relativ niedrigen Energieumsatz der Fische ist es besonders bemerkenswert, daß bei niedrigen Temperaturen ganz erstaunliche Muskelleistungen ausgeführt werden können. Ja es scheint fast, als ob der Organismus der poikilothermen Tiere den vorhandenen Energievorrat unter bestimmten Bedingungen wesentlich ökonomischer ausnutzen kann, als es beim Warmblüter der Fall ist.

Nur bei einem außerordentlich sparsamen Stoffverbrauch wird es glaubhaft, daß der Rheinlachs während seiner langen Wanderung vom Meere bis zum Oberrhein ausschließlich von seinem Körperbestande zehrt. Nach MIESCHERS¹ Feststellungen sinkt während der ca. ein Jahr dauernden Hungerzeit das Gewicht des wandernden Lachses von 9,5 kg auf 7,2 kg und der durchschnittliche Trockensubstanzgehalt von 34,6% auf 21,8%. RUBNER¹ berechnet aus diesen Angaben einen Umsatz von 2,95 Cal. pro Kilogramm Körpergewicht und Tag, wobei ca. 10% der Energieproduktion durch Eiweiß und 90% durch Fett gedeckt werden sollen. In neuerer Zeit wurden übrigens die Untersuchungen MIESCHERS an dem kalifornischen King Salmon von GREENE² wiederholt und bestätigt.

Ein weiteres Charakteristikum der Fische, wie der kaltblütigen Wirbeltiere überhaupt, ist der jahreszeitliche Rhythmus des Stoffwechsels, der sich auch in der Zusammensetzung der Fischmuskulatur ausdrückt (LICHTENFELT³). So zeigen die beifolgenden Ergebnisse KNAUTHES⁴, daß der Stoffwechsel der Karpfen während der Frühjahrsmonate und während des Frühsommers ansteigt, eine Erscheinung, die wohl in erster Linie auf Brunstzustände zurückzuführen ist.

April	Mai	Juni	Juli	August	September	Oktober
61,4	55,3	60,4	47,7	50,8	33,9	42,5 Cal.

(pro qm Oberfläche und Tag, berechnet für eine Temperatur von 16°).

Aus den großangelegten Untersuchungsreihen von KNAUTHES⁵, LINDSTEDT⁶, LICHTENFELT³ und CRONHEIM⁷ geht hervor, daß die Anteile der einzelnen Nährstoffe am Umsatz normalerweise ganz ähnliche wie bei den Warmblütern sind. Im Hunger wird auch bei Fischen zunächst vorwiegend Glykogen verbrannt, und erst nach weitgehender Verminderung der Kohlehydratvorräte werden die

Tabelle 21⁸.

Temperatur	Energieumsatz in cal		Eiweißumsatz in Proz. des Gesamtumsatzes
	im ganzen	aus Eiweiß	
4,2	5,57	1,44	24,5
6,8	6,50	1,64	25,2
7,2	7,05	1,57	22,5
13,8	9,88	3,20	32,4
15,4	9,90	4,05	40,9
16,8	14,20	7,3	51,7
19,2	20,33	10,99	53,6
20,0	19,70	13,04	66,2
22,0	23,60	16,70	70,8
23,0	24,40	18,0	73,8
24,5	27,5	21,4	77,7
25,8	31,42	28,4	90,4

¹ MIESCHER-RESCH, F.: Stat. u. biol. Beitr. v. Leben des Rheinlaches im Süßwasser. Basel 1880.

² GREENE, CH. W.: J. of biol. Chem. **48**, 59 (1921).

³ LICHTENFELT, H.: Pflügers Arch. **103**, 353 (1904).

⁴ KNAUTHES, K.: Z. Fischerei **5**, 189 (1897); **6**, 139 (1898).

⁵ KNAUTHES, K.: Die Karpfenzucht, S. 264. Neudamm 1901.

⁶ LINDSTEDT, PH.: Z. Fischerei **14**, 193 (1914).

⁷ CRONHEIM, W.: Z. Fischerei **15**, 319 (1911).

⁸ LEE, W. KNAUTHES: Die Karpfenzucht, S. 204. Neudamm 1901.

Tabelle

Versuche an	Nr.	Anzahl der Tiere	Gewicht		t ° C	Umsatz pro kg und Stunde			
			total g	i. Mittel g		N mg	O ₂ cem	CO ₂ cem	R. Q.
Schleien:	1	88	750	8,5	17,05	8,14	122,7	109,6	0,89
einsömmerige	2	88	740	8,6	17,1	7,82	97,7	85,7	0,88
(September)	3	88	730	8,3	17,0	8,65	105,5	84,5	0,80
	4	88	715	8,1	17,0	9,48	159,0	138,6	0,87
Schleien:	4	72	2425	33,7	18,0	11,86	86,9	63,3	0,73
zweisömmerige	5	72	2375	33,0	17,0	6,38	84,0	69,7	0,83
(September)	6	72	2380	33,1	17,0	8,07	87,8	74,1	0,81
	7	72	2396	33,2	17,0	9,96	191,3	79,0	0,71
	8	72	2380	33,0	17,2	8,09	107,0	84,4	0,79
	9	72	2355	32,7	17,0	9,06	113,2	78,9	0,69
	10	72	2300	31,9	14,0	9,25	89,3	67,7	0,75
	12	72	2255	31,3	4,0	4,53	66,4	46,5	0,70
Schleien:	15	60	1705	—	13,5	4,46	58,1	42,8	0,73
zweisömmerige									
(Oktober)									
Schleien:	16	24	4800	200	0	0,55	6,0	4,77	0,78
dreisömmerige	18	24	4900	204	3,9	0,85	12,9	11,4	0,88
(April-Juni)	19	24	5010	209	4,0	0,77	11,9	9,8	0,81
	20	24	5000	208	4,0	0,82	16,1	14,3	0,89
	24	10	2430	243	13,3	2,51	38,9	31,9	0,82
	25	10	2350	235	13,5	1,94	37,2	34,2	0,92
	26	24	5070	211	13,6	2,72	42,8	36,9	0,86
	27	24	5060	211	13,7	2,57	56,5	50,9	0,90
	28	25	5300	221	14,4	2,43	46,0	41,9	0,91
	30	20	3790	189	19,1	5,00	59,5	35,4	0,76
	31	20	3680	184	19,5	5,09	64,8	51,2	0,78
	32	20	3610	180	22,0	4,66	80,6	60,3	0,75
	33	20	3830	191	24,3	7,53	84,6	74,3	0,58
	34	20	3790	189	25,1	7,69	100,3	88,5	0,88
Hechte:	1	9	5670	—	13,3	3,14	56,5	52,2	0,92
laichreife (April)	2	5	3390	—	13,6	3,39	56,4	52,0	0,81
	3	9	6070	—	13,7	2,89	40,1	39,2	0,97
	4	9	5520	—	13,8	2,25	36,3	33,5	0,92
(September)	5	9	5300	—	14,9	0,88	34,0	28,6	0,84
Hechte:	8	8	550	—	—	12,1	106,2	86,0	0,81
zweisömmerige									
(September)									
Barsche:	1	265	3904	—	15,1	0,94	78,3	73,1	0,93
(November)	2	139	2185	—	15,6	0,74	123,7	101,2	0,82
Regenbogen-	1	2	390	—	13,0	13,8	215	—	—
forellen:	2	4	770	—	14,1	7,3	199	182	0,91
(März)	3	3	650	—	14,7	12,9	219	200	0,91

Fette mehr und mehr in die Verbrennungsprozesse einbezogen. Nach Untersuchungen von KNAUTHE und von CRONHEIM ist der Anteil des N-Umsatzes am Stoffwechsel bei höheren Temperaturen wesentlich größer als bei niederen (s. Tab. 21).

Nun scheint allerdings der Eiweißstoffwechsel bei den Karpfen viel labiler zu sein als bei anderen Fischen, wie sich dies bei einem Vergleich von Hungerversuchen an Schleien und Karpfen ergibt. KNAUTHE fand z. B., daß die N-Ausscheidung bei hungrigen 30–50 g schweren Karpfen von 212 mg pro Kilogramm und 24 Stunden bei 14° auf 652 mg anstieg. Demgegenüber sind die Steigerungen des N-Umsatzes, die LINDSTEDT¹ während einer 71tägigen Hungerperiode an Schleien beobachtete, nur geringfügig. S. Tab. 23.

¹ LINDSTEDT, PH.: Z. Fischerei 14, 193 (1914).

22.

Cal pro kg und Tag aus				Cal/m ² und Tag		Bemerkungen
Leim- z.B.	Fett	Kohle- hydrat	total	best.	für t = 16° C	
5,92	0,68	7,49	14,09	28,8	25,7	Hunger
5,68	0,41	5,01	15,10	21,5	18,5	"
6,28	3,56	1,96	11,80	23,9	20,9	"
6,18	8,81	2,23	17,11	34,6	30,2	nach 15 g mag. Rindfleisch
8,62	—	—	9,83	31,7	24,3	
4,64	2,15	2,70	9,49	30,4	26,5	
5,87	2,05	1,86	9,78	31,3	27,3	
5,27	—	—	12,53	40,8	35,6	nach 34 g Regenwürmern
	4,50	1,61	11,37	36,4	31,0	nach 39 g Regenwürmern und Rind-
6,03	—	—	12,15	38,8	38,8	nach 12 g Regenwürmern [fleisch
	—	—	10,18	32,3	41,7	" 17 g "
	—	—	7,46	23,4	64,1	" 17 g "
	—	—	6,59	20,1	27,4	ungefüttert
0,40	0,07	0,21	0,68	3,9	13,0	
0,62	0,13	0,73	1,48	8,7	24,0	
0,56	0,60	0,39	1,35	8,0	21,9	
0,60	0,27	0,99	1,86	11,0	30,2	
1,86	1,35	1,20	4,41	37,5	49,7	
1,44	0,15	2,77	4,33	26,7	36,4	
1,97	0,84	2,08	4,89	29,1	39,1	
1,87	0,80	3,90	6,57	39,1	52,5	
1,76	0,28	3,29	5,33	31,8	39,2	
3,70	2,81	0,08	6,59	37,6	25,9	
3,67	2,62	0,96	7,25	41,2	27,3	
3,38	5,52	0,14	9,04	51,1	27,3	
5,47	—	4,21	9,68	55,8	25,3	
5,59	0,40	5,43	11,42	65,6	28,2	
2,28	—	4,32	6,60	56,6	78,8	
2,46	—	4,21	6,67	58,6	79,0	
2,10	—	3,84	5,94	47,2	63,0	
1,63	—	2,70	4,33	43,4	57,2	
0,64	1,67	3,95	3,96	33,1	38,4	Hunger ?
8,79	1,31	1,58	11,68	47,9	36,7	Hunger.
0,69	1,76	7,07	9,33	21,9	24,7	
0,54	8,61	5,32	14,42	36,2	38,3	
10,07	—	—	24,7	143,6	201,0	Hunger ?
5,34	2,71	15,37	23,4	135,6	173,0	Tiere sehr lebhaft.
9,42	0,17	15,81	25,4	153,0	180,0	

Aus untenstehender Zusammenstellung ergibt sich weiterhin, daß auch hier der zuerst vorherrschende Kohlehydratumsatz im Laufe der Hungerzeit mehr

Tabelle 23.

Hunger- tage	Proz. Cal aus			Hunger- tage	Proz. Cal aus		
	Eiweiß	Fett	Kohlehydrat		Eiweiß	Fett	Kohlehydrat
1	48	16	35	45	41	9	49
2	32	4	64	51	59	10	31
27	28	2	70	58	56	0	43
28	33	5	62	62	49	4	47
31	40	17	43	65	56	43	1
33	28	12	60	68	50	36	13
42	41	30	29	71	37	61	2
44	32	15	53				

und mehr durch Fettverbrennung ersetzt wird. Die Kohlehydrate nehmen gegen Ende der Untersuchungszeit nur noch in ganz geringfügigem Maße am Umsatz teil. Dies ist um so bemerkenswerter, als sich beim Tode der Tiere noch 3,6% Glykogen in der Leber vorfindet. Man wird fast zu der Annahme gedrängt, daß die Kohlehydratreserven durch Umwandlung von Eiweiß oder Fett während des Hungers ergänzt worden sind. Durch Kohlehydratfütterung kann die N-Ausscheidung innerhalb gewisser Grenzen herabgedrückt werden (KNAUTHE¹).

Die „N-Substanz“ der Fische besitzt nach RUBNER² nicht den physiologischen Wert des Eiweißes der Warmblüter, weil sie mehr Leimsubstanzen und Extraktstoffe enthält. Besonders durch den Gehalt an letzteren wird auch der energetische Wert des Fischeiweißes etwas herabgesetzt. Über die Zusammensetzung des Fischfleisches s. CRONHEIM und PAECHTNER³.

In den von CRONHEIM und PAECHTNER tabellarisch zusammengestellten Versuchen LINDSTEDTS kommt der Einfluß des Temperamentes der verschiedenen Fischarten, des Alters und der Größe innerhalb derselben Art und die Wirkung der Jahreszeit und der Temperatur deutlich zum Ausdruck (s. Tab. 22).

Der Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Stoffwechsel wurde ebenfalls von LINDSTEDT⁴ und von KNAUTHE⁵ untersucht. Für Eiweiß ergab sich eine spezifisch-dynamische Wirkung von ca. 30%, während die Steigerung nach geeigneter Kohlehydratfütterung nur ganz geringfügig war. Merkwürdigerweise wurde aber eine starke Umsatzsteigerung nach Verfütterung von chitinhaltigen Nahrungsmitteln beobachtet. So rief z. B. Crustaceenplankton, das zur natürlichen Nahrung der Fische gehört, eine Stoffwechselerhöhung bis zu 100% hervor. Stärkemehlhaltige Körnerfrüchte wie Mais und Reis übten nur dann eine ähnliche umsatzsteigernde Wirkung aus, wenn sie in schlecht gekochtem Zustande verfüttert wurden. (S. besonders KNAUTHE⁵). Hierbei scheint es sich also tatsächlich um einen besonderen Energieaufwand für die Verdauungsarbeit zu handeln.

Nach CRONHEIM und PAECHTNER³ ist die Proportionalität des Energieverbrauches mit der Zunahme der Flächenausdehnung bei Fischen keine gesetzmäßige Erscheinung. Da die Fische einen hochentwickelten Atmungsapparat und Hämoglobin als Sauerstoffüberträger besitzen, ist ihr Stoffwechsel vom Sauerstoffpartialdruck des Wassers weitgehend unabhängig (s. S. 396).

Über den Entwicklungsstoffwechsel der Fische liegen interessante Untersuchungen von TANGL und FARKAS⁶ vor. Diese Forscher haben an Forelleneiern festgestellt, daß die Entwicklung des Embryos im Ei merkwürdigerweise nicht auf Kosten von Fett wie bei den Insekten und Vögeln vor sich geht, sondern daß hierbei fast ausschließlich Eiweiß verbrannt wird. Fett und wahrscheinlich auch Glykogen werden während der embryonalen Entwicklung aus N-haltigen Stoffen neugebildet. Während der Embryogenese in 518 Forelleneiern (mit einem Gewicht von 43,16g und einem Trockensubstanzgehalt von 16,51g) wurden 4,1g Trockensubstanz verbraucht. Der Energieinhalt sank aber nur von 99,85 Cal auf 96,39 Cal. Es wurden also nur 3,46 Cal in Entwicklungsarbeit umgesetzt; dabei wurden 0,38g Fett neugebildet. Der Stickstoff des umgesetzten Eiweißes blieb als Harnstoff zurück.

Die während der Entwicklung der Forellenembryonen umgesetzte Energiemenge ist außerordentlich gering. Sie beträgt nur 3,5% vom Energiegehalt der

¹ KNAUTHE, K.: Pflügers Arch. **73**, 490 (1898).

² RUBNER, M.: Zitiert auf S. 452.

³ CRONHEIM, W. u. J. PAECHTNER: Oppenheimers Hdb. d. Biochem., 2. Aufl. **7**, 321 (1927).

⁴ LINDSTEDT: Zitiert auf S. 454.

⁵ KNAUTHE, K.: Z. Fischerei **5**, 189 (1897); **6**, 139 (1898).

⁶ TANGL, F. u. K. FARKAS: Pflügers Arch. **104**, 624 (1904).

unbebrüteten Eier, während im Seidenspinnerei 24%, im Hühnerei 18% der chemischen Energie verbraucht werden. Wenn auch im Forellenei die relative Entwicklungsarbeit selbst nicht bestimmt werden konnte, so dürfte doch mit Sicherheit anzunehmen sein, daß sie wesentlich kleiner ist als im Hühner- und im Seidenspinnerei.

Leider haben TANGI und FARKAS¹ keine Bestimmungen des Sauerstoffverbrauchs ausgeführt; es wäre denkbar, daß auch die Fettbildung im Forellenei² durch eine gewisse Anaerobiose begünstigt wird. Denn die Diffusionsbedingungen dürften für die Sauerstoffversorgung bei den Laichballen der Fische ebenso ungünstig sein wie bei den Seeigeleiern (s. S. 394). Auch TANGI selbst rechnet mit der Möglichkeit, daß in seinen Versuchen ein Teil des Kohlenstoffes der umgesetzten Trockensubstanz nicht zu Kohlensäure verbrannt wurde, sondern in Form von anderen Verbindungen außer Fett, Kohlehydrat und Harnstoff zurückgeblieben ist.

Amphibien und Reptilien. Bei Amphibien und Reptilien steht die Frage nach der Abhängigkeit des Stoffwechsels von der Temperatur im Vordergrund des Interesses, da sie die nächsten Verwandten der warmblütigen Wirbeltiere sind und gleich diesen unter recht wechselnden Temperaturverhältnissen leben.

Wie schon im allgemeinen Teil ausgeführt wurde, sind bei den poikilothermen Landwirbeltieren einerseits gewisse Temperaturschutzvorrichtungen vorhanden, die gleichsam als Vorläufer der eigentlichen Wärmeregulation betrachtet werden können und eine gewisse *Unabhängigkeit* von der Außentemperatur bedingen. Hier sei besonders an die Wasserverdunstung von der Hautoberfläche erinnert, die bei manchen Amphibien und Reptilien eine beträchtliche Abkühlung in warmer bewegter Luft ermöglicht.

Andererseits ist der Lebenszustand vieler kaltblütiger Wirbeltiere im Winter, den wir mit den Ruhezuständen wirbelloser Tiere während der kälteren Jahreszeiten und mit dem Winterschlaf der heterothermen Tiere in Parallele setzen können, zwar nicht als eine unmittelbare, wohl aber als eine im Laufe der phylogenetischen Entwicklung aufgetretene *Anpassung* an die Umwelt zu betrachten. So treten bei allen poikilothermen Wirbeltieren Jahres-schwankungen des Stoffwechsels auf, für die wir die einzelnen unmittelbar auslösenden Ursachen nur noch undeutlich zu erkennen vermögen. Zweifellos spielt aber hierbei die Außentemperatur die wichtigste Rolle.

In ihren wertvollen Untersuchungen über Haut- und Lungenatmung der Frosche haben BOHR³ und KROGH⁴ auch den Einfluß der Jahreszeit auf den

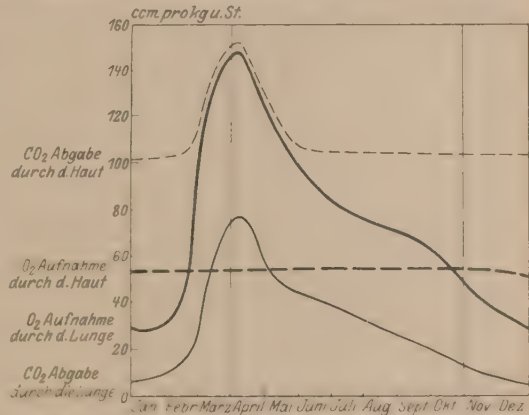


Abb. 37. O₂ Aufnahme und CO₂ Abgabe durch Lunge und Haut bei *Rana fusca*. (NACH KROGH).

¹ TANGI, F. u. K. FARKAS: Zitiert auf S. 456.

² Hier sei an die Fettbildung der anaerob lebenden Gastrophiluslarven, beim Spulwurm und im Rei von Calliphoralarven unter anaeroben Bedingungen erinnert.

³ BOHR, CHR.: Skand. Arch. Physiol. **10**, 74 (1900).

⁴ KROGH, A.: Skand. Arch. Physiol. **15**, 328 (1904).

Stoffwechsel studiert. Nach KROGH findet sich bei *Rana fusca* ein Maximum des Stoffwechsels im März und April, also während und unmittelbar nach der Brunstzeit. S. Abb. 37.

Anmerkung zu Abb. 37: Die O_2 -Aufnahme durch die Haut bleibt immer konstant. Das Gleiche gilt für die CO_2 -Abgabe durch die Haut außerhalb der Brunstzeit. Die erhöhte Sauerstoffaufnahme während der Brunstzeit und in den folgenden Perioden wird nur durch Lungenatmung bewirkt und ist vom Nervensystem abhängig, während die CO_2 -Ausscheidung in der Froschlunge durch Diffusion vor sich geht und durch nervöse Einflüsse ständig eingeschränkt wird.

BOHRs Versuche an Esculenten und Temporarien weisen ebenfalls besonders hohe Gaswechselwerte während des Frühjahrs auf. Daneben finden sich aber in den gleichen Monaten auch Tierserien, deren Umsatz durchschnittlich nicht höher als in den Wintermonaten ist. Daraus geht hervor, daß sich Frösche verschiedener Herkunft zur gleichen Jahreszeit in ganz verschiedener Stoffwechsellaage befinden können.

Die Abhängigkeit des Stoffwechsels von der Temperatur bei Amphibien und Reptilien wurde schon im allgemeinen Teil eingehend behandelt. Hier seien nur noch Versuche von HILL¹ mittels direkter Calorimetrie erwähnt. Der genannte Forscher fand, daß die relative Energieproduktion von Fröschen, Molchen und Ringelnattern bei einer Temperatur von 20° praktisch gleich ist. Pro Gramm Tiergewicht und Stunde werden bei allen ca. 0,5 cal gebildet. Bei Fröschen und Ringelnattern liegt der Temperaturkoeffizient zwischen 2 und 3 (für Temperaturen zwischen 10 und 21°). Bei Molchen ist der Temperaturkoeffizient für dieses Intervall viel niedriger; er beträgt durchschnittlich nur 1,5. HILL glaubt, daß bei den Molchen möglicherweise eine primitive Form von Wärmeregulation vorhanden ist. Wie schon (S. 417) erwähnt, ergeben sich auch besonders niedrige Temperaturkoeffizienten für die in heißen Klimaten lebenden Reptilien, Alligator lucius und Uromastix (KREHL und SOETBEER²). Bei den letztgenannten Tieren liegt es wohl am nächsten, den relativ niedrigen Temperaturkoeffizienten als eine Anpassungserscheinung des Protoplasmas zu deuten.

Außer den schon im allgemeinen Teil erörterten Arbeiten von KROGH³, von JOEL⁴ und von VERNON⁵ liegen weitere Untersuchungen über die Abhängigkeit des Stoffwechsels von der Temperatur vor von MAUREL und LAGRIFFE⁶ am Frosch, von RUBNER⁷ an Fröschen und Schildkröten, sowie ältere Arbeiten von PFLÜGER⁸ und von H. SCHULZ⁹ an Fröschen.

In den älteren Untersuchungen wurde der Einfluß der Wasserverdunstung von der Hautoberfläche der Frösche nicht berücksichtigt, s. S. 416. So wurde die Außentemperatur nicht aber die Eigentemperatur bestimmt, von der allein der Stoffwechsel bei Kaltblütern abhängig ist.

Auch bei Amphibien und Reptilien zeigt sich die Gesetzmäßigkeit, daß große Tiere einen erheblich geringeren Umsatz pro Masseneinheit haben als die kleineren. Wie schon erwähnt, sind die Umsätze von Eidechse, Ochsenfrosch, Wüsten-eidechse und Alligator auf Flächeneinheit berechnet, viel weniger verschieden, als wenn sie auf Gewichtseinheit bezogen werden^{10, 11}. Über den Gültigkeitsbereich des

¹ HILL, A. V.: J. of Physiol. **43**, 379 (1911).

² KREHL, L. u. F. SOETBEER, Pflügers Arch. **77**, 611 (1899).

³ KROGH, A.: Internat. Z. f. physik.-chem. Biol. **1**, 491 (1914).

⁴ JOEL, A.: Hoppe-Seylers Z. **107**, 231 (1919).

⁵ VERNON, H. M.: J. of Physiol. **21**, 443 (1897).

⁶ MAUREL u. LAGRIFFE: Soc. biol. **52**, 217, 432 (1900).

⁷ RUBNER, M.: Biochem. Z. **148**, 268 (1924).

⁸ PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. **14**, 73 (1877).

⁹ SCHULZ, H.: Pflügers Arch. **14**, 78 (1877).

¹⁰ KREHL, L. u. F. SOETBEER: Pflügers Arch. **77**, 611 (1899).

¹¹ VOTT, E.: Z. Biol. **41**, 113 (1901).

Tabelle 24.

Nr.	Datum	Anzahl der Frösche	Dauer in Stunden des Versuches	Tempe- ratur des Versuches	Pro kg und Stunde O ₂ Auf- CO ₂ Pro- duktionen in ml	O ₂ CO ₂	Bemerkungen.
<i>Rana esculenta.</i>							
I.	8. 3.	5	4 ¹ / ₂	18,0	117,4	91,6	Tage vorher aus dem Winterschlaf geweckt.
	11. 3.	5	4 ¹ / ₂	20,0	119,3	102,6	4 Tage bei 20°.
	13. 3.	5	7 ¹ / ₂	19,0	92,4	71,1	6 Tage bei 20°.
	21. 3.	5	7 ¹ / ₂	19,0	70,4	51,7	8 Tage in der Kälte, 2 Stunden bei 20°.
	23. 3.	5	7 ¹ / ₂	18,9	84,6	64,5	2 Tage bei 20°.
II.	25. 3.	10	2	19,0	116,7	95,1	1 Stunde vorher aus dem Winterschlaf geweckt.
	26. 3.	10	1	19,1	233,0	209,0	1 Tag bei 20°.
	28. 3.	10	1	18,9	286,9	260,2	3 Tage bei 15–20°.
	23. 5.	8	1	20,4	353,5	324,8	{ Tags vorher gefangen. 1 1/2 Stunden vor dem Versuche 20°.
	6. 6.	11	2 ¹ / ₂	20,5	141,1	95,9	Tags vorher gefangen.
IV.	23. 6.	5	2 ¹ / ₂	17,4	137,3	87,5	3 Stunden vorher gefangen.
V.	24. 6.	5	3 ¹ / ₄	17,6	63,6	43,7	1 Tag bei 18°.
	24. 6.	5	3	25,5	120,4	91,3	Der Versuch 1 Stunde nach dem vorigen angestellt.
	1. 7.	2	1 ¹ / ₂	16,4	77,0	59,0	3 Stunden vorher gefangen.
<i>Rana temporaria.</i>							
VII.	19. 4.	8	3	19,4	281,5	267,9	4 Tage vorher gefangen, 1 Tag vor dem Versuch bei 20°.
VIII.	20. 4.	8	3	19,0	250,9	198,5	5 Tage vorher gefangen, 3 Stunden vor dem Versuch bei 20°.
IX.	27. 4.	8	2 ³ / ₄	19,2	68,6	56,1	12 Tage vorher gefangen, 1 Tag vor dem Versuch bei 20°.
X.	3. 5.	8	1 ¹ / ₂	19,6	446,3	389,6	Das Einfangen nicht notiert, 1 Stunde vor dem Versuch bei 20°.

Oberflächengesetzes bei den Kaltblütern siehe im übrigen S. 384 ff. Wie schon dort erwähnt, dürften für die Gültigkeit der Flächenregel auch noch andere biologische Zusammenhänge als die von RUBNER nur für den Warmblüter angenommene Korrelation zwischen Oberfläche und Wärmeabgabe in Betracht zu ziehen sein.

Über den Stoffwechsel der Frösche während des Larvenstadiums liegen Untersuchungen von JOEL¹ und von GROEBBELS² vor. In den verschiedenen Entwicklungsstadien ändert sich der Sauerstoffverbrauch wie folgt:

Tabelle 25.

Alter der Froschlarven	Gewicht	O ₂ -Verbrauch in cem pro kg/Std.	Autoren
1. 26 Tage	0,025	252,5	JOEL ¹
28 "	0,054	109,0	GROEBBELS ²
34 "	0,076	78,7	
60 "	0,078	67,1	
67 "	0,125	59,6	
68 "	0,195	44,0	
74 "	0,370	93,1	
		entwickeltes Fröschen	
2. 55 "	0,086	61,7	GROEBBELS ³
60 "	0,097	61,5	
68 "	0,131	61,5	
80 "	0,191	62,7	
97 "	0,262	57,8	

Auch aus weiteren Versuchsreihen von GROEBBELS ergibt sich, daß der Sauerstoffverbrauch der wachsenden Froschlarven pro Gewichtseinheit nach einem Absinken in der allerersten Entwicklungsperiode bis zur Metamorphose annähernd konstant bleibt. Die Umwandlung zum Frosch bedingt eine Steigerung des Stoffwechsels um 100%, eine Erscheinung, die wohl mit dem Übergang zum Landleben und mit der weiteren Entwicklung des Respirationsorgans in Zusammen-

hang zu bringen sein dürfte. Die relative Umsatzgröße der eben umgewandelten Tierchen entspricht pro Masseneinheit der mittleren Calorienproduktion von ausgewachsenen Fröschen.

GUDERNATSCH⁴ fand, daß der Eintritt der Metamorphose bei Froschlarven durch Verfütterung von Schilddrüsensubstanz stark beschleunigt werden kann. Dabei entwickeln sich außerordentlich kleine Froschformen, die sogenannten Zwergfrösche.

Verschiedene Forscher⁵ haben die Ergebnisse von GUDERNATSCH bestätigt und erweitert. Nach JARISCH⁶ wirkt die Schilddrüsensubstanz durch ihren Einfluß auf den Stoffwechsel. Sie steigert die Dissimilation und beschleunigt infolge des erhöhten Stoffumsatzes die Einschmelzung der larvalen Organe.

Verfütterung von Thymussubstanz verursacht ein schnelles Wachstum der Larven und einen verzögerten Eintritt der Metamorphose. Nach JARISCH handelt es sich hierbei um eine Beeinflussung des Stoffwechsels im Sinne einer gesteigerten Assimilation, wobei die Umwandlung der Larvenorgane durch Einschränkung der Abbauprozesse verzögert wird. Schilddrüse und Thymus wirken also demnach primär auf den Stoffwechsel und zwar im entgegengesetzten Sinne und dadurch sekundär auf Wachstum und Entwicklung. GROEBBELS⁷ hat dann

¹ JOEL, A.: Hoppe-Seylers Z. **107**, 231 (1919).

² GROEBBELS, J.: Pflügers Arch. **208**, 718 (1925).

³ GROEBBELS, J.: Zitiert bei KESTNER u. PLAUT, Zus. Darst. 1, 1029 (1924).

⁴ GUDERNATSCH, Zbl. Physiol. **26** (1912). - Siehe ferner Amer. J. Anat. **15** (1913). -- Arch. Entw. mechan. **35** (1913).

⁵ ROMEIS, B.: Arch. Entw. mechan. **41**, 57 (1915). -- Z. ges. exp. Med. **6**, 101 (1918). -- Weitere Literatur s. bei GROEBBELS, JARISCH u. ROMEIS.

⁶ JARISCH, A.: Pflügers Arch. **179**, 159 (1920).

⁷ GROEBBELS, F.: Z. Biol. **73**, 155 (1922).

weiterhin festgestellt, daß normal ernährte, mit Schilddrüsensubstanz gefütterte Froschlarven einen stark erhöhten Sauerstoffverbrauch aufweisen, ein Befund, der mit der schon erwähnten Ansicht, daß die Schilddrüsenwirkung auf den Stoffwechsel in einer krankhaften Steigerung der Dissimilationsphase besteht, durchaus übereinstimmt. Unzureichend oder vitaminarm ernährte Tiere bleiben im Wachstum stehen und zeigen einen gesteigerten Sauerstoffverbrauch. In einer späteren Arbeit fand GROEBBELS¹, daß durch Verfütterung von Zucker oder zuckerhaltigen Nahrungsmitteln bei Kaulquappen Wachstumssteigerung und Entwicklungsbeschleunigung zugleich erreicht werden kann.

Die in verschiedenen Untersuchungen bei Amphibien und Reptilien gefundenen Grundumsatzzahlen sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt:

Tabelle 26².

Versuchstiere	Gewicht g	t °C	Pro kg/St.			Autoren.
			CO ₂ ccm	O ₂ ccm	Cal	
„Frosch“	—	15	32,2	44,1	0,21	REGNAULT u. REISET ³
„ „	—	19	55,1	73,5	0,36	
Rana temp. (April) . .	40	19	224	261	1,29	BOHR ⁴
„ „ (Winter)	35	20,15	—	80	0,39	KROGH ⁵
Rana fusca (Winter) . .	31	20	—	105	0,50	„
„ „ (April)	—	20	—	211	1,03	„
„ „ (Sommer)	32,8	21,8	—	63,1	0,31	JOEL ⁶
Rana esculenta (Juni) . .	31	20	108,8	117	0,57	KROGH ⁵
„ „	46	20	110	127	0,62	M. RUBNER ⁷
„ „	40	20	109	—	0,33	VERNON ⁸
Rana mugiens	600	25,3	—	—	0,50	KREHL u. SOETBEER ⁹
Frosch (Herbst)	16	20	—	—	0,48	
Pelobates fuscus (Sommer)	31,5	19,4	—	40,7	0,19	
Krote	34,3	20,15	—	31	0,15	
Molche (Herbst)	—	20	—	—	0,51	HILL ¹⁰
Lacerta	23,4	25,6	—	15,2	0,87	LEICHTENTRITT ¹¹
Lac. virid.	110	25,3	—	—	0,8	KREHL u. SOETBEER ⁹
Uromastix	1250	25,3	—	—	0,26	„ „ „
Alligator luc.	1380	25,3	—	—	0,3	„ „ „
Anguis fragilis	14	20,0	32,0	—	0,19	VERNON ⁸
Coluber natrix	84	20,0	—	—	0,43	HILL ⁹
„Schildkröte“	135	30	16,7	18,4	0,88	M. RUBNER ⁷

10. Homoiotherme Wirbeltiere.

Vögel. Die meisten der für die vergleichende Physiologie wichtigen Fragen aus dem Leben der Warmblüter sind schon im allgemeinen Teile behandelt worden. Wir können uns daher hier auf die Wiedergabe einiger Ruheumsatzwerte und auf den Stoffwechsel während der Entwicklung beschränken.

TANGL¹², sowie TANGL und MITUSCH¹³ untersuchten den Energieverbrauch und den Stoffumsatz während der Entwicklung des Hühneries. Zwischen un-

¹ GROEBBELS, F.: Pflügers Arch. **208**, 718 (1925).

² Nach KESTNER-PLAUT (Zus. Darst. 1) zusammengestellt.

³ REGNAULT u. REISET: Zitiert nach HERMANN: Hdb. Physiol. **4a**, 136.

⁴ BOHR, CH.: Skand. Arch. Physiol. **10**, 74 (1900).

⁵ KROGH, A.: The resp. exchange of animals a. man London 1916.

⁶ JOEL, A.: Hoppe-Seylers Z. **107**, 231 (1919).

⁷ RUBNER, M.: Biochem. Z. **148**, 268 (1924).

⁸ VERNON, H. M.: J. of Physiol. **17**, 277, 444.

⁹ KREHL, L. u. F. SOETBEER, Pflügers Arch. **77**, 611, 1899.

¹⁰ HILL, A. V.: J. of Physiol. **43**, 379 (1911).

¹¹ LEICHTENTRITT, Br.: Z. Biol. **69**, 561 (1919).

¹² TANGL, F.: Pflügers Arch. **93**, 327 (1903). — Siehe ferner ebenda **121**, 423 (1908).

¹³ TANGL, F. u. A. v. MITUSCH: Pflügers Arch. **121**, 437 (1908).

bebrüteten Eiern und solchen, die bis zur Entwicklung des reifen Hühnchens bebrütet wurden, ergaben sich folgende Unterschiede:

	Gewicht	Wassergehalt	Trockensubstanzgehalt	Fett	N	Chem. Energie
	g	g	g	g	g	Cal
Unbebrütete Eier	54,2	36,8	12,14	5,68	0,924	86,85
Bebrütete Eier	40,93	25,08	9,79	3,57	0,924	63,91
a) Hühnchen	28,8	6,9				38,0
b) Unverbraucher Dotter						26,0
Differenz	13,27	-10,92	- 2,35	-2,11	0,924	-22,94

Von den im Hühnerei enthaltenen 86 Cal gehen also unter Aufwendung einer Entwicklungsarbeit von 23 cal nur 38 Cal in das Hühnchen über, während 26 Cal unverbraucht im Dotter zurückbleiben. Die während der Entwicklung pro g Lebendgewicht verbrauchte Energiemenge, die „relative Entwicklungsarbeit“ TANGS beträgt für das Hühnchen 685 cal, für die „spezifische Entwicklungsarbeit“, d. h. für diejenige, die zur Bildung von 1g embryonaler Trockensubstanz aufgewendet wird, ergibt sich ein Wert von 3426 cal.

Bezieht man den Energieumsatz auf die verschwundene Trockensubstanz, so findet man Werte, die auf Gewichtseinheit berechnet, nahezu mit dem spezifischen Energieinhalt des Dotterfettes übereinstimmen. Dem entspricht die Feststellung, daß der Trockensubstanzverlust fast nur das Fett betrifft. (S. obige Tabelle.) Die Entwicklungsarbeit wird demnach im Hühnerei fast ausschließlich durch Verbrennung des Dotterfettes aufgebracht¹, während sie im Seidenraupenei zu zwei Dritteln durch Fettverbrennung, im Forellenei aber ausschließlich durch Eiweißumsatz bestritten wird.

LIEBERMANN² hatte gefunden, daß während der Bebrütung ein Stickstoffverlust von etwa 25% eintritt. Nach HASSELBALCH³ nimmt am Gaswechsel des Hühnerembryos außer Sauerstoff und Kohlensäure noch ein drittes N-haltiges Gas, vielleicht Stickstoff selbst, teil, das bald in bedeutenden Mengen aufgenommen, bald abgegeben wird. Nach TANGS Untersuchungen bleibt jedoch der Stickstoffgehalt des Eies während der Bebrütungszeit völlig konstant.

Tabelle 27. Kohlensäureproduktion des Hühnerembryos
(nach BOHR u. HASSELBACH, zit. S. 463).

Versuch Nr.	Tag	Abgegebene CO ₂ in cem pro 24 Stunden	Versuch Nr.	Tag	Abgegebene CO ₂ in cem pro 24 Stunden
VIII.	1	3,65	XXI.	11	61,10
	2	4,69		12	104,62
	3	3,64		13	146,92
	4	5,65		14	182,83
	5	12,51		15	238,16
XXI.				16	292,75
	5	10,64		17	364,82
	6	17,93		18	(363,40) ¹
	7	20,18		19	362,80
	8	29,60		20	354,42
	9	37,12		21	376,31 ²
	10	47,33			

ABDERHALDEN und KEMPE⁴ untersuchten den Gehalt von befruchteten Hühnereiern in verschiedenen Entwicklungsperioden auf ihren Gehalt an Aminosäuren und fanden, daß der Glutaminsäure- und Glykokollgehalt unverändert bleiben. Das Tyrosin nimmt in geringem Maße zu; doch erscheint den Forschern die ab-

¹ Vgl. auch die älteren Untersuchungen von LIEBERMANN, L.: Pflügers Arch. **43**, 71 (1888).

² LIEBERMANN, L.: Pflügers Arch. **43**, 105 (1888).

³ HASSELBALCH, K.: Skand. Arch. Physiol. **10**, 353 (1900).

⁴ ABDERHALDEN, E. u. M. KEMPE, Hoppe-Seylers Z. **53**, 398 (1907).

solute Vermehrung dieser Aminosäure zu gering, um daraus auf eine Neubildung von Tyrosin während der embryonalen Entwicklung zu schließen.

Schon während der Bebrütungszeit tritt in den Eiern Harnsäure auf; bis zum Auskriechen werden etwa 0,065 g Harnsäure gebildet, während Harnstoff nur in Spuren nachweisbar ist¹. In unbebrüteten Eiern sind nur minimale Mengen von Purinbasen enthalten. Nach 15tägiger Bebrütung fand KOSSEL² einen ansehnlichen Betrag von Guanin und Hypoxanthin; möglicherweise war auch Adenin vorhanden. KOSSEL brachte die Neubildung der Purine mit der Entstehung der Kernsubstanzen in Zusammenhang, die im unbebrüteten Ei nicht vorgebildet sind. MENDEL und LEAVENWORTH³ fanden während der Bebrütung einen Anstieg des Gesamtpurinstickstoffes von 0,0016 auf 0,022 g. Nach dem Ausschlüpfen soll diese Fraktion kaum vermehrt werden, sofern die Kücken purinfreie Nahrung erhalten.

Über den Gaswechsel des Hühnerreies liegen sorgfältige Untersuchungen von HASSELBALCH⁴ und von BOHR und HASSELBALCH⁵ vor. In Tabelle 27 sind zunächst die Kohlensäuremengen pro Ei angegeben, die an den einzelnen Bebrütungstagen bis zum Auskriechen des Hühnchens produziert werden.

Anmerkungen zu Tabelle 27:

1. Der Wert des 18. Tages ist interpoliert.

2. Während der Versuche vom 21. Tage an respirierte das Hühnchen durch ein Loch in der Schale. -- Die Zahlen sind aus 14 Stunden berechnet; die Schale wurde in der 17. Stunde des 21. Tages gesprengt.

Wenn man die pro Tag gebildeten CO_2 -Mengen auf das jeweilige Gewicht des Embryos berechnet, so ergibt sich, daß der Gaswechsel des fetalen Gewebes in der ersten Hälfte der Bebrütungszeit zunächst außerordentlich hoch sein muß, dann aber stark absinkt und sich in der zweiten Hälfte auf ein nahezu konstantes Niveau einstellt. Diese Berechnungsweise ist wegen des geringen Gewichtes des Embryos für die ersten Bebrütungstage naturgemäß sehr unsicher. Für die zweite

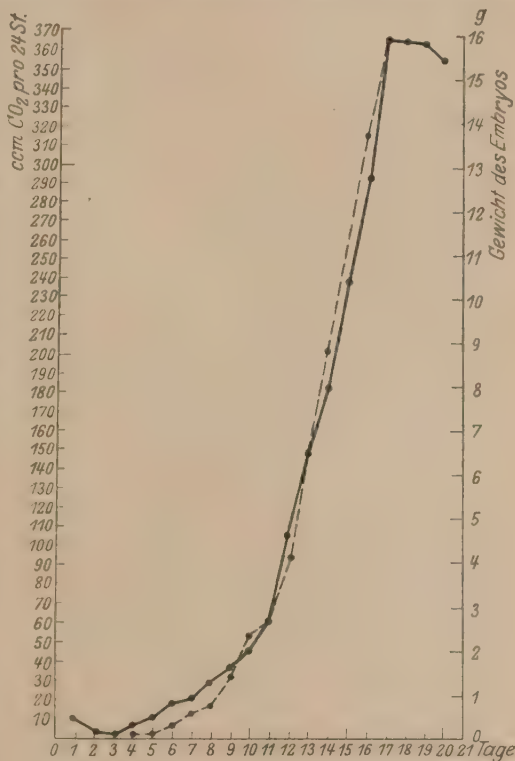


Abb. 38. Kohlensäureproduktion (—) und Gewicht des Embryos (---) während der Entwicklung des Hühnerreies. (Nach HASSELBALCH⁴.)

¹ FRIDERICIA, L. S.: Skand. Arch. Physiol. **26**, 1 (1912).

² KOSSEL, A.: Hoppe-Seylers Z. **10**, 248 (1886). Arch. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., 1886.

³ MENDEL, L. B. u. CH. S. LEAVENWORTH: Amer. J. Physiol. **21**, 77 (1908).

⁴ HASSELBALCH, K. A.: Skand. Arch. Physiol. **10**, 353 (1900).

⁵ BOHR, CHR. u. K. A. HASSELBALCH: Skand. Arch. Physiol. **10**, 149 (1900).

Hälfte der Entwicklungszeit dürfte aber mit Sicherheit anzunehmen sein, daß die Kohlensäure in gleichem Maße wie das Gewicht des Embryos ansteigt (vergl. Abb. 38).

In einer späteren Arbeit bestimmten BOHR und HASSELBALCH¹ den Energieumsatz im Hühnerei während der Entwicklung auf direktem und indirektem Wege,

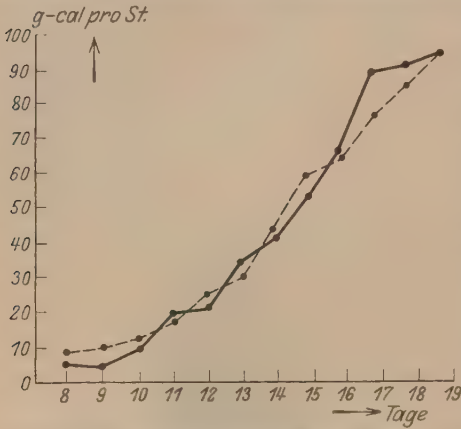


Abb. 39. Die Wärmebildung im Hühnerei im Verlauf der Entwicklung. (—•—) direkt gemessene Kalorien, (---•---) aus dem Gaswechsel berechnete Kalorien. (Nach BOHR und HASSELBALCH¹.)

wobei sich, wie aus nebenstehender Kurve hervorgeht, eine ausgezeichnete Übereinstimmung ergab.

Der respiratorische Quotient des befruchteten und bebrüteten Hühnereies liegt zwischen 0,65 und 0,75; auch er entspricht also einer reinen Fettverbrennung (s. oben). Während der allerersten Bebrütungstage gibt das Hühnerei nach Befunden von HASSELBALCH¹ Sauerstoff ab.

Während der Bebrütung erreicht der Embryo eine relative Stoffwechselgröße, die der Energieproduktion des erwachsenen Tieres entspricht. Beim Ausschlüpfen steigt der Umsatz erheblich an; er ist dann, auf Gewichtseinheit berechnet, doppelt so groß wie der des erwachsenen Huhns, auf Flächeneinheit berech-

net jedoch noch beträchtlich geringer. Erst am 5. Tage wird eine Calorienproduktion erreicht, die auch auf Oberfläche bezogen derjenigen des erwachsenen

Huhns entspricht. In den späteren Tagen steigt die Energieproduktion der Kücken zunächst noch weiter an, eine Tatsache, die PLAUT² auf die lebhaften Bewegungen der Tierchen zurückführt (vgl. Tab. 28). Hier sei an die Verhältnisse am jugendlichen menschlichen Organismus erinnert, bei dem die Calorienproduktion pro qm in ganz ähnlicher Weise während der Entwicklungsjahre ansteigt.

GERHARTZ³ hat den Umsatz von erwachsenen, hungernden Hühnern zu verschiedenen Zeiten des Jahres untersucht und dabei festgestellt, daß während

Tabelle 28. Sauerstoffverbrauch und Calorienproduktion von wachsenden Kücken (nach PLAUT).

Tag	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Temperatur des Gefäßes in Grad	Sauerstoffverbrauch pro Min. ccm	Calorien pro qm und Tag
0	2	60	31	0,346	330
1	2	40	33	0,945	587
2	2	41	32	0,875	489
3	2	42	31	1,03	567
4	2	44,5	31	—	—
5	2	50	31	1,51	799
6	2	44,5	31	1,55	800
7	2	45,5	31	1,33	707
8	2	49,5	32	1,48	833
9	2	49	31	2,02?	1006?
10	2	49	30	1,66	824
11	2	52	29	1,71	843
40	2	217	29	8,01	1474

der Legeperiode eine Zunahme der Energieproduktion um 48% nach Abzug der in den Eiern enthaltenen Energiemengen festzustellen ist. Diese Stoffwechselsteigerung ist nach KESTNER und PLAUT wahrscheinlich auf eine innersekretorische Umstellung, vielleicht auch auf die Arbeit beim Eierlegen zurückzuführen. Eine

¹ BOHR, CHR. u. K. A. HASSELBALCH: Skand. Arch. Physiol. **14**, 398 (1903).
² PLAUT, R.: Z. Biol. **73**, 141 (1921).
³ GERHARTZ, H.: Pflügers Arch. **156**, 1 (1914). -- Landwirtschaftl. Jb. **46**, 797 (1914).

erhebliche Herabsetzung des Umsatzes tritt während des Brütens ein, eine geringe Steigerung während der Mauserperiode.

So produzierten große Wyandottehühner

in der Ruheperiode (Januar, Februar, Juli, August, September) 85,10 Cal. pro kg und 24 Stunden; in der Mauserperiode (November, Dezember) 98,06 Cal pro kg und 24 Stunden; in der Legeperiode 146,65 Cal pro kg und 24 Stunden; in der Brutzeit 53,37 bzw. 74,99 pro kg und 24 Stunden.

Die Differenz der in der Nahrung zugeführten Calorien und der im Gaswechsel berechneten entspricht in den GERHARTZschen Versuchen ziemlich genau dem Energiewert der Eiproduktion.

Über den Gaswechsel und den Energieumsatz der Vögel liegen zahlreiche Untersuchungen vor. (Lit. siehe bei KESTNER und PLAUT¹ und bei SCHULZ²). Doch handelt es sich vielfach nicht um eigentliche Grundumsatzbestimmungen. Besonders sind die Ergebnisse an den kleineren Vogelarten wegen der Unruhe dieser Tiere sehr wechselnd. Wenn man bei den größeren Vogelarten, insbesondere bei den Nutzvögeln, die Energieproduktion auf Einheit der Körperoberfläche berechnet, so erhält man meist ganz ähnliche Werte wie bei den Säugetieren, während sich bei den kleineren Vogelarten, speziell bei den kleinen Singvögeln, wie schon erwähnt, wesentlich höhere Umsatzzahlen pro Flächeneinheit ergeben (s. Tab. 29).

¹ KESTNER, O. u. R. PLAUT: Zus. Darst. 1.

² SCHULZ, FR. N.: Oppenh. Hdb. Biochem. 7, 2. Aufl., 341 (1927).

³ LEICHTENTRITT, BR.: Z. Biol. 69, 745 (1919).

⁴ GROEBBELS, FR.: Z. Biol. 70, 477 (1919).

⁵ HART, P.: Z. Biochem. Z. 78, 313 (1947). — S. f. HART und A. KREWSCH: Biochem. Z. 88, 345 (1918).

⁶ GERHARTZ, H.: Pflügers Arch. 156, 1 (1914).

Tabelle 29.

Vogelart	Gewicht g	Außen- temperatur °C	O ₂ -Ver- brauch mg 30 Minuten	Cal pro Tier pro Tag und 24 Stunden	Cal pro kg und 24 Stunden	Cal pro qm	Nahrungsaufnahme Verhalten	Autor
2 Spatzen		20,2	222	18		4000	wechselnd	LEICHTENTRITT ³
1 Spatz	20	9,8	177	28	1543		ziemlich ruhig	" GROEBBELS ⁴
Rotkehlchen		19	196		1102		unruhig	" "
" "		27	141		1181		früht ca. 10 g in 1 Std.	" "
Buchfink		18	165		322		unruhig	" "
Star		19	154		259		ziemlich ruhig	" "
" "		23	124		1023	2500	an 5. Hungertag	HART ⁵
Kanarienvogel	17	23	114		49,0		an 3. Hungertag	" GERHARTZ ⁶
Gans	3169	27—28		155,4	65,9	689	in der Ruheperiode	" "
" "	4039			266,2	85,1	1004	hungernd seit 12 Std.	GROEBBELS
Huhn	2030	22,75				584	ruhig	" "
" "	2079	21,0		141,88		917,2	hungernd seit ca. 5 Std.	" "
Mausbusard	588	20,5	334		87			
Waldkauz	380	21	253		102			
Rabenkrähe	333	26	285		135			

Säugetiere. Auch über die Entwicklung von Säugetierembryonen liegen Untersuchungen von CHR. BOHR¹ vor. Dieser Forscher bestimmte den Gaswechsel von trächtigen Meerschweinchen vor und nach Abklemmen der Nabelschnur und

Nr. des Versuchs	Gewicht des Embryos	Kohlensäureproduktion In ccm pro kg/St.	
		Mutter	Embryo
VI	16	490	756
IV	24	483	250
I	36	452	586
II	39	408	462
III	62	478	488

bezog die Differenz auf den Foetalstoffwechsel. Es ergab sich, daß der Embryo, der keine Wärmeproduktion zur Regulierung der Eigentemperatur aufzubringen hat, dennoch einen ganz beträchtlichen Gaswechsel aufweist; seine Energieproduktion dürfte wohl in erster Linie als Entwicklungsarbeit zu deuten sein.

Bei den Säugetieren liegen gute Grundumsatzwerte vor. Die ungeheuren Unterschiede, die sich aus den in der Tab. 30 zusammengestellten Zahlen für die relative Energieproduktion bei den verschiedenen Säugetieren ergeben, werden bei einer Berechnung auf Einheit der Körperoberfläche bis zu einem gewissen Grade ausgeglichen (s. S. 383 ff).

Tabelle 30. Sauerstoffverbrauch einiger Säugetierarten im nüchternen Zustand, in Ruhe und bei ausgeschalteter Wärmeregulation.

(Nach KESTNER-PLAUT.)

Art	Gewicht g	O ₂ pro Min. ccm	O ₂ -Verbrauch pro kg und St. ccm	Außentemperatur °C
Ratte . . .	111,5	3,36	1808	—
Maus . . .	8,6	0,806	563,2	28,5
	12,9	0,887	—	
	8,2	0,703	—	
	10,3	0,873	—	
Kanin . . .	4200	18,1	—	30,6
	4030	24,3	—	30,1—27,5
	3300	21,7	394,5	29,2—30,5
	3450	26,8	—	29,4—29,8
	3000	23,9	—	28,6—29,0
	3000	20,4	—	28,9—29,4
Hund ♂ . .	6800	72,0	—	25 jung
♀ . .	9840	79,6	485,3	26
♂ . .	11400	85,6	—	30
Hammel . .	50,3 kg	238	283,9	—
Pferd . . .	400 kg	1468	220	—
Schwein . .	122 kg	1348 (CO ₂)	662,9	—
Mensch . .	60 kg	200	200	—

¹ BOHR, CHR.: Skand. Arch. Physiol. **10**, 413 (1900).

Intermediärer Stoffwechsel.

Physiologie und Pathologie des intermediären Kohlehydratstoffwechsels.

Von

S. ISAAC und R. SIEGEL

Frankfurt a. Main.

Mit 2 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

EMDEN, G.: Chemismus der Muskelkontraktion und Chemie der Muskulatur. Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. **8**, T. 1 (1925). — GEELMUYDEN, H. CHR.: Die Neubildung von Kohlehydrat im Tierkörper. Erg. Physiol. **21**, Abt. 2, 1 (1923). — GOTTSCHALK: Der Kohlehydratumsatz in tierischen Zellen. Monographie. Jena 1925. — Über die Beziehungen zwischen pflanzlichem und tierischem Kohlehydratabbau. Erg. Physiol. **25**, 645 (1926). — LAQUEUR, E., u. A. GREVENSTUK: Insulin. Erg. Physiol. **23** (1925). — LESSER: Die innere Sekretion des Pankreas. Monographie. Jena 1925. — MACLEOD, J. J. R.: Kohlehydratstoffwechsel und Insulin. Ins Deutsche übertragen von H. GREMELS. Berlin: Julius Springer 1927. — MAGNUS-LIVY, A.: Die Kohlehydrate im Stoffwechsel. Oppenheimers Handb. d. Biochemie d. Menschen u. d. Tiere, 2. Aufl., **8** (1925). — MEYERHOF, O.: Atmung und Anaerobiose des Muskels. Handb. d. norm. u. path. Physiol., **8**, 1. T., 476 (1925). — NEUBERG: Der Zuckerumsatz in der pflanzlichen Zelle. Oppenheimers Handb. d. Biochemie, 2. Aufl. — NOORDEN, C. v., u. S. ISAAC: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung, 8. Aufl. Berlin 1927. — OPPENHEIMER, C.: Die Fermente, 5. Aufl. Leipzig 1926. — PELÜGER, E. F. W.: Das Glykogen, 2. Aufl. Bonn 1905. — PRINGSHEIM: Polysaccharide. Oppenheimers Handb. d. Biochemie 2. Aufl., **1** (1924). — STAUB, H.: Insulin, 2. Aufl. Berlin 1925. — Über Insulin und seinen Wirkungsmechanismus. Erg. inn. Med. **31**, 121 (1927).

Einleitung.

Die Lehre vom intermediären Kohlehydratstoffwechsel zieht in ihre Betrachtung alle Vorgänge ein, welche Bildung und Umsetzung der Kohlehydrate (KH) betreffen. Nicht nur wenn KH mit der Nahrung zugeführt wird, sondern auch bei KH-freier Ernährung und im Hungerzustande werden KH umgesetzt: denn der Organismus kann KH aus anderen Stoffen nicht kohlehydratartiger Natur bilden. Diese Neubildung von KH aus Eiweiß und höchst wahrscheinlich auch aus Fett ist ein Vorgang von größter Bedeutung. Sie zeigt, daß jede Zelle des Kohlehydrats zum normalen Ablauf der Lebensvorgänge bedarf. So beschränkt sich die Lehre vom intermediären KH-Stoffwechsel nicht nur auf die Vorgänge in den Zellen nach Aufnahme von KH, sei es von außen zugeführt oder im Körper selbst entstanden, sondern sie schließt auch das ganze Problem der Neubildung von KH mit ein. Sie wird damit zu einem zentralen Problem des ganzen Stoffwechsels, weil zahlreiche Vorgänge des Eiweiß- und des Fettstoffwechsels aufs innigste damit zusammenhängen. Eine isolierte Betrachtung des

Eiweiß- oder Fettstoffwechsels ohne gleichzeitige Bezugnahme auf die intermediären Vorgänge des KH-Stoffwechsels ist daher kaum mehr möglich.

Die moderne Lehre vom intermediären Stoffwechsel begann erst in den letzten beiden Dezennien mit der Auffindung von Methoden, welche gestatteten, die Stoffwechselvorgänge in den Zellen selbst zu verfolgen. Man arbeitete an isolierten „überlebenden“ Organen und an einzelnen Zellen und konnte nach Hinzufügen bestimmter Stoffe untersuchen, in welche Produkte sie von den Zellen umgewandelt werden. Eine wesentliche Förderung erfuhr die Lehre vom KH-Stoffwechsel schon immer durch das Experiment an Menschen und Tieren, deren KH-Stoffwechsel gestört ist. Gerade für die Frage der Zuckerbildung aus nicht kohlehydratartigen Stoffen erwiesen sich diese Versuche als außerordentlich wertvoll. So kam es, daß Untersuchungen diabetischer Menschen und Tiere lange Zeit das bevorzugte Arbeitsgebiet der Stoffwechselphysiologen und -pathologen waren. Durch sie war deshalb besonderer Aufschluß zu erhalten, weil beim normalen Individuum der KH-Stoffwechsel bis zu seinen Endprodukten, Kohlensäure und Wasser verläuft, und die Analyse des respiratorischen Gaswechsels nur einen Schluß auf die Größe des KH-Umsatzes im ganzen gestattet, ohne irgend etwas über die Kette von Vorgängen auszusagen, die sich in den Zellen abspielen, bis diese Endprodukte erreicht sind. Ob z. B. eine Substanz zum Aufbau von KH verwendet wird, läßt sich daher besonders leicht am diabetischen Individuum entscheiden, bei welchem Zucker größtenteils nicht verschwindet, sondern ausgeschieden wird. Am phlorrhizindiabetischen Tiere ist in Analogie dazu eine quantitative Methode ausgearbeitet worden, die in bestimmten kurzen Perioden eine nach Eingabe einer Substanz beobachtete Mehrausscheidung von Zucker, den sog. „Extrazucker“ bestimmt. — Nach dem oben Gesagten sind alle Zellen des Körpers Stätten des KH-Stoffwechsels. Alle verbrauchen Zucker. Das hindert aber nicht, daß je nach ihrer Leistung im einzelnen eine Differenzierung eingetreten ist. Die Leber hat, wie wir wissen, die Aufgabe, den ihr vom Darm zufließenden Zucker zu stapeln. Demnach hat sie das Vermögen, große Mengen Reserve-KH anzuhäufen und dieses je nach den Bedürfnissen an die Körperzellen abzugeben. Dadurch ist gesorgt, daß diese auch unabhängig von Nahrungsaufnahme ihren Bedarf an KH decken können. Weiterhin besitzt gerade die Leber in besonderem Maße die Fähigkeit, KH neu zu bilden. Die KH-Synthese aus Nichtkohlehydraten ist vorwiegend in der Leber lokalisiert. Nächste der Leber ist wichtigstes Organ des KH-Stoffwechsels die Muskulatur in ihrer Gesamtheit. Auch sie hat, allerdings in geringerem Maße als die Leber, die Fähigkeit, Glykogen zu bilden und zu stapeln und für ihre mechanische Arbeitsleistung in besonders hohem Maße zu verwerten. — Eine weitere Spezialisierung haben wir in der vorwiegenden Lokalisation der Milchzuckerbildung in der Brustdrüse zu erblicken. Bei den übrigen Organen tritt all dies nicht so stark in Erscheinung, und die Tatsache, daß unter bestimmten Verhältnissen, z. B. in den Leukocyten und in den Nierenepithelien oder in den Epithelien des schwangeren Uterus, aber auch in der Hefe Glykogenablagerung beobachtet wird, ist ein Beweis, daß alle Zellen prinzipiell das gleiche Vermögen zur KH-Synthese besitzen. Hinsichtlich des Zuckerabbaus werden wir im folgenden eine gleichermaßen weitgehende Analogie bei den verschiedenen Zellarten zu erörtern haben. Man darf heute wohl mit Recht die Annahme vertreten, daß in allen lebenden Zellen die chemische Kinetik des KH-Stoffwechsels im Prinzip nach den gleichen Grundregeln verläuft. Eine Darstellung des intermediären KH-Stoffwechsels des Menschen wird daher stets den Rahmen der tierischen Physiologie überschreiten müssen, vor allem um auf jenen Stufen des KH-Abbaus, die am tierischen Substrat noch nicht zur Klarheit gebracht worden sind, die Brücke des Verständnisses zu vermitteln.

A. Physiologischer Teil.

1. Austausch der Kohlehydrate zwischen Blut und Körperzellen.

1. Aufnahme der Kohlehydrate in die Blutbahn.

Die Kohlehydrate der Nahrung werden dem Körper in Form von Zucker (Monosaccharide und Disaccharide) und Stärke zugeführt. Disaccharide und Polysaccharide werden im Darne in Monosaccharide gespalten, und nur diese gelangen zur Resorption. Milchezucker und Rohrzucker sind für den Organismus unangreifbar, wenn sie ihm parenteral beigebracht werden; sie werden durch den Darmsaft in Dextrose und Galaktose bzw. Fruktose gespalten. Auch Maltose wird erst in Traubenzucker umgewandelt. Die verschiedenen Zucker verlassen den Darm mit verschiedener Geschwindigkeit; auch für die stereoisomeren Hexosen ist die Resorptionsgeschwindigkeit eine verschiedene.

Die Menge des in gleichen Zeiten aus dem Darmkanal aufgenommenen Zuckers hängt weder von der absoluten Menge noch von der Konzentration der eingeführten Zuckerlösung ab; die in einem bestimmten Zeitraum resorbierte Zuckermenge ist daher für die einzelnen Zuckerarten stets die gleiche (CORI¹). Die Resorption vom Darm ist nach diesen Untersuchungen von Insulinzufuhr unabhängig und durch Insulin nicht zu beeinflussen.

Nach neueren Feststellungen gelangen die resorbierten Stoffe zuerst in den Lymphraum der Darmzotten² und erst sekundär in die Blutgefäße. Der Chylus transportiert wohl nur Bruchteile des eingeführten Zuckers^{3,4}. In den Chylusgefäßen ist auch nach reichlicher KH-Aufnahme kaum eine Zunahme des Zuckergehaltes festzustellen.

Vom Darne aus gelangen daher die Monosaccharide durch die Pfortader direkt in die Leber. Während der Resorption von Zucker kann der Zuckergehalt des Pfortaderblutes, der gewöhnlich etwa 0,2% beträgt, bis auf 0,4% und mehr steigen⁵. Die Lebervenen enthalten weniger Zucker als das Portalblut, weil Zucker in der Leber zurückgehalten und als Glykogen gestapelt wird. Nach neueren Untersuchungen von GIGON⁶ sollen in der ersten Zeit nach Resorption von Zucker die Lebervenen fast den gleichen Zuckergehalt wie das Portalblut haben, weil die Glykogenbildung erst eine halbe Stunde nach Resorptionsbeginn einsetzt. CORI⁷ fand freilich eine schnellere Glykogenbildung. Je nach Schnelligkeit der Glykogenbildung kann daher der Zuckergehalt des Lebervenenblutes mehr oder weniger erhöht sein; durch Vermischen mit dem zuckerärmeren Blute der beiden Hohlvenen gleichen sich die Unterschiede aus. Im Blute der Lebervenen findet sich im wesentlichen nur Traubenzucker; Fruktose und Galaktose werden in der

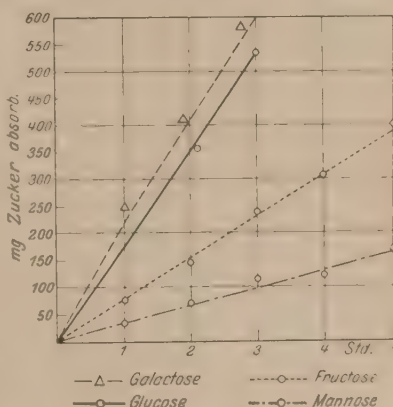


Abb. 40. Graphische Darstellung des Anteils der Absorption der Hexosen. (Nach CORI)

¹ CORI: J. of biol. Chem. **66**, 691 (1925).

² VERZAR u. KOKAS: Pflügers Arch. **217**, 396 (1927).

³ MENKEL u. ROSENTHAL: Pflügers Arch. **1890**, 376, 581. Virchows Arch. **123**, 230, 484 (1891).

⁴ GINSBERG: Pflügers Arch. **44**, 306 (1889).

⁵ v. MERING: Arch. f. exper. Path. **1887**.

⁶ GIGON: Exp. Physiol. **24**, 196 (1925).

⁷ CORI: J. of biol. Chem. **70** (1926).

Leber in Dextrose umgelagert und gelangen als solche — sofern nicht große Mengen dieser Zucker resorbiert wurden — nur in Spuren in den Kreislauf (s. später). Der Zuckergehalt des zirkulierenden Blutes wird, auch wenn er nach reichlicher Kohlehydrataufnahme infolge Versagens der glykogenbildenden Kraft der Leber stark erhöht ist, durch das Spiel der blutzuckerregulierenden Einflüsse alsbald auf seinen Normalwert zurückgeführt.

2. Der Blutzucker.

Der Gehalt des Körperblutes an Zucker ist im nüchternen Zustande ziemlich konstant. Er schwankt bei gesunden Menschen und Tieren zwischen 0.07 bis 0,12%; der Mittelwert der meisten Individuen liegt bei 0.09%. Das Lebensalter hat nur einen geringen Einfluß auf die Höhe des Blutzuckerspiegels. Beim Säugling liegt er auch bei durchschnittlich 0.08–0,09%. Im höheren Lebensalter pflegen die Nüchternwerte allerdings etwas höher zu liegen; so bei Menschen zwischen 60 und 70 Jahren bei durchschnittlich 0.106%, zwischen 70 und 80 Jahren bei 0,110%¹.

Der Zuckergehalt des venösen Blutes ist geringer als der des arteriellen Blutes. In neuen Versuchen von ROSENOW², der den Blutzucker zugleich in der Arteria radialis und in der Armvene bestimmte, betrug die Differenz 26–36mg%⁰ in maximum 53mg%. Andere Autoren (FRANK³ u. a.) fanden zwar gleichsinnige, doch wesentlich geringere Differenzen.

Was im normalen Blute zirkuliert, ist Traubenzucker. Wie bereits erwähnt, finden sich andere Monosaccharide (Fruktose, Galaktose) nur unter besonderen Umständen. Von anderen Kohlehydraten kommt Glykogen in kleinen Mengen vor. HUPPERT⁴ fand bis zu 7mg%. GABBE⁵ stellte neuerdings Glykogenmengen bis zu 30mg% fest. Glykogen findet sich nicht nur im Plasma, sondern auch in den Blutkörperchen. Bei Überfütterung mit Kohlehydraten wurden von POLIMANTI⁶ u. a. noch erheblich größere Mengen, bis zu 100mg% gefunden. Das ist nicht überraschend, da nach Untersuchungen von ISHIMORI⁷ (unter Leitung von F. HOFMEISTER) sowie von MACLEOD⁸ bei starkem Gehalt der Leber an Glykogen dieses aus den Leberzellen direkt in die Capillaren übertreten kann. Unter Umständen finden sich außer Glykogen noch andere komplexe Kohlehydrate im Blute (s. S. 474).

Neben Traubenzucker sind im Blute immer andere reduzierende Substanzen vorhanden, so Harnsäure, Kreatin, Kreatinin, Aminosäuren, Glykuronsäure, Diphosphoglycerinsäure, und wie STEPP⁹ für manche Fälle von Diabetes nachwies, auch geringe Mengen von Acetaldehyd. Die Mengen dieser Stoffe sind aber bei gesunden Individuen zu gering, um bei der gewöhnlich geübten Blutzuckerbestimmung mittels Reduktion erheblich ins Gewicht zu fallen. (Höchstens 5 bis 10mg% auf Glucose berechnet.) Daher findet sich meist gute Übereinstimmung der polarimetrisch oder durch Gärung einerseits, durch Reduktion andererseits gefundenen Werte. Mit anderen Methoden glaubte neuerdings SJOLLEMA¹⁰ zu finden, daß nur 70% der Gesamtreduktion auf Glucose zu beziehen sei. Bei

¹ V. NOORDEN u. ISAAC: Zuckerkrankheit, 7. Aufl. (1928).

² ROSENOW: Klin. Wschr. 1928, Nr 16.

³ FRANK, NOTHMANN u. WAGNER: Arch. f. exper. Path. 110, 225 (1925).

⁴ HUPPERT: Hoppe-Seylers Z. 18, 144 (1893).

⁵ GABBE: Verh. d. physik.-med. Ges. Würzburg 52, H. 2 (1927).

⁶ POLIMANTI: Biochem. Z. 64, 190 (1914).

⁷ ISHIMORI: Biochem. Z. 48, 332 (1913).

⁸ MACLEOD, GREMELS: Kohlehydratstoffwechsel. Berlin 1927.

⁹ STEPP: Erg. Physiol. 20, 108 (1922).

¹⁰ SJOLLEMA: Biochem. Z. 182, 453 (1927); 185, 355 (1927); 188, 425 (1927).

Schwerdiabetikern kann der mittelst Gärung festgestellte Wert des „wahren“ Blutzuckers gegenüber dem durch Reduktion gefundenen oft bis zu 40% tiefer liegen (GRAFE und SORGENFREI¹). Diese Differenzen kommen wahrscheinlich daher, daß reduzierende pathologische Intermediärprodukte des Kohlehydratstoffwechsels, deren Natur noch unbekannt ist, ins Blut gelangen. (Vielleicht zum Teil Acetaldehyd, STEPP.) Es kann heute als sichergestellt gelten, daß sich Zucker nicht nur im Plasma, sondern auch in den Blutkörperchen findet. Nach neuen Untersuchungen von HANSEN² sowie WIECHMANN³ ist der Zuckergehalt von Körperchen und Plasma fast der gleiche. Bei einzelnen Tierarten enthalten Blutkörperchen und Plasma ungleiche Mengen Zuckers; die Erythrocyten des Kaninchens und des Schweins, des Hammels und der Gans sind fast zuckerfrei. (MASING⁴, LOEB⁵.) Auch beim Menschen ist der Zuckergehalt der Erythrocyten unter besonderen Bedingungen oft ein wechselnder. Bei Hyperglykämie z. B. nach oraler Zuckerzufuhr sind die Werte im Plasma häufig höher als im Gesamtblut (FRANK⁶, TRAUGOTT⁷ u. a.). Die Differenzen gleichen sich aber bei Rückkehr zur Norm alsbald wieder aus (WIECHMANN³). Auch im Blute des Diabetikers finden sich meist höhere Werte im Plasma als in den Blutkörperchen (WIECHMANN³). Die Permeabilität der Blutkörperchen für Zucker wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Insulin z. B. scheint dieselbe zu erhöhen (WIECHMANN³, LOEWI⁸).

Für den Austausch des Zuckers und seine Verwertung im intermediären Stoffwechsel kommt natürlich nur der Plasmazucker in Betracht. Die roten Blutkörperchen sind eine Art Gewebe, aus dem unmittelbar nur das Plasma, nicht aber die anderen Gewebe Zucker beziehen können.

Die Untersuchungen über den Blutzucker befassen sich für gewöhnlich nur mit den nach Eiweißfällung einer Reduktion unmittelbar zugänglichen Substanzen, doch findet sich im nichtenteiweißten Blut stets ein Anteil erst nach Hydrolyse mit schwachen Säuren, durch Hefegärung oder auch durch fermentative Hydrolyse, z. B. durch Takadiastase¹⁰ zum Vorschein kommender, reduktionsfähiger Substanz. Diese „Restreduktion“, ca. 60–80mg% bei Gesunden, ist vermutlich zu einem Teil Traubenzucker. Es ist möglich, daß ein Teil derselben auch den im Blute anwesenden Polysacchariden entstammt¹¹, da sich vereinzelt sogar Glykogen im strömenden Blute hat nachweisen lassen. Doch spielt wohl eine Bindung von Zucker an Eiweiß oder andere Stoffe keine größere Rolle (*sucre protéique*). Von französischen Autoren (BIERRY¹² u. a.) wird wieder in diesem Sinne vom „*sucre virtuel*“ Lépines gesprochen; und man sucht wieder Beweise für die Richtigkeit dieser Anschauung zu erbringen. Es steht aber noch nicht fest, ob die nach Hydrolyse des Blutes auftretenden Substanzen tatsächlich nur Glucose sind. Der Anteil von Pentosen und Glucuronsäure an der Restreduktion ist wohl sehr gering und darf vernachlässigt werden. Auch Vermutungen, das an Eiweiß gebundene KH sei besonders reagibel, sind unberechtigt, besonders wenn man betrachtet, wie fest diese Bindung zu sein scheint.

Auf die Frage des kolloidal gebundenen Zuckers soll hier nicht eingegangen werden. Zum Verständnis des Zuckerstoffwechsels tragen diese Untersuchungen

¹ GRAFE u. SORGENFREI: Arch. klin. Med. **143**, 294 (1924).

² HANSEN: Acta med. scand. (Stockh.) **4**, Suppl. (1923).

³ WIECHMANN: Z. exper. Med. **41**, 462 (1924).

⁴ MASING: Pflügers Arch. **156**, 401 (1914). ⁵ LOEB: Biochem. Z. **49**, 413 (1913).

⁶ FRANK: Hoppe-Seylers Z. **79**, 129 (1910).

⁷ TRAUGOTT: Klin. Wschr. **1922**, 892.

⁸ WIECHMANN: Arch. klin. Med. **150**, 186 (1926).

⁹ LOEWI: Wien. klin. Wschr. **1926**, 1074 u. klin. Wschr. **1928**, Nr. 1.

¹⁰ GARBE: Zitiert auf S. 472. ¹¹ GARBE u. POLIMANTI: Zitiert auf S. 472.

¹² BIERRY u. RATHERY: C. r. Acad. Sci. **172**, 1445 (1921).

nicht viel bei¹. Auch besteht kein Anhalt dafür, daß der Abbau des Zuckers irgendwie von einer solchen Bindung begünstigt werde, im Gegenteil scheint es, daß nur der freigelöste Zucker in Reaktion tritt, da durch Kompensationsdialyse² der kristalloide Lösungszustand für den unmittelbar reduzierenden Blutzucker erwiesen ist. Dies muß besonders betont werden.

Neben Dextrose befinden sich bisweilen im Blute noch andere Zuckerarten. Mit der Nahrung wird Lävulose vor allem im Rohrzucker und einigen Früchten zugeführt. Da die Leber ihn abfängt, ist der Gehalt des Blutes an Lävulose sehr gering. Man findet sie erst nach peroraler Verabfolgung in größeren Mengen, fernerhin bei der eigenartigen Stoffwechselerkrankung, der Laevulosurie, und bisweilen bei manchen Fällen von Pankreasdiabetes, bei denen auch im Urin neben dem Traubenzucker die Fruktose auftreten kann; auch in einigen Körperflüssigkeiten ist Lävulose gefunden worden³.

Im Blute außerhalb der Pfortader können auch polymere KH auftreten. Man findet nach übermäßig hohen Rohrzuckergaben, daß dieser Zucker ungespalten durch die Darmwand tritt und dann auch im Urin nachweisbar wird. Nach Verabfolgung von Milchezucker sehen wir das gleiche. Meist ist, vor allem in den ersten Lebensmonaten, der Lactasegehalt der Darmschleimhaut zur Spaltung ausreichend; die Körperzellen enthalten weder Invertase noch Lactase; doch findet man nach wiederholter parenteraler Verabfolgung dieser Zucker eine zunehmende, wenn auch nur geringgradige Verwertung⁴. Der Körper gewöhnt sich an die Produktion der erforderlichen Fermente. Ist Stärke nur unvollkommen im Darm abgebaut worden, so treten bisweilen auch Dextrine und Maltose in die Blutbahn über, ähnlich wie bei überstürztem Glykogenabbau in der Leber; weshalb denn auch, wie schon erwähnt (S. 472) im Blute Glykogen aufgefunden werden kann. Dies sind wahrscheinlich nicht ungewöhnliche Vorkommnisse, da sich im strömenden Blute stets neben dem diastatischen auch ein die Maltose hydrolysierendes Ferment vorfindet.

Nur die *freie Dextrose* ist diejenige Form des KH, welches dem Gewebe zur Verwertung angeboten wird. Die vereinzeltten Fälle, in denen polysaccharidspaltende Zellfermente im Blute zirkulieren und auf polymere Kohlehydrate zur Wirkung kommen, führen auch zur Bildung der Monose. Durch Kompensationsdialyse² und Ultrafiltration⁵ konnte auch der exakte Nachweis erbracht werden, daß der mit unmittelbarer Reduktion nachweisbare *Blutzucker stets frei gelöst* ist⁵ und in dieser Form, wie schon betont worden ist, am leichtesten in Reaktion tritt. Die evtl. Aufspaltung des Zuckers im Blute, d. h. der Abbau der Dextrose, ist völlig an die Anwesenheit der roten Blutkörperchen gebunden⁶. Im zellfreien Serum bleibt der Zucker, solange die Sterilität gewahrt ist, ungespalten. Daß bereits in vivo Glykolyse zu Milchsäure im Serum stattfindet, ist nicht anzunehmen. Von dem Stoffwechsel der anderen Zellen des strömenden Blutes, vor allem der Leukoocyten, die sich in ihrem Stoffwechsel von anderen Zellen in keiner Weise unterscheiden, soll hier nicht gesprochen werden. Wir haben somit keinen Anlaß, eine spezielle intermediäre Verwertung des Zuckers in der Blutbahn anzunehmen. Auch für die Insulin-

¹ GREVENSTUCK u. LAQUEUR: Insulin. Erg. Physiol. **23**, 2 (1925). — NOORDEN-ISAAC: Zuckerkrankheit. Berlin: Julius Springer 1927.

² MICHAELIS u. RONA: Biochem. Z. **14**, 476 (1908).

³ NOORDEN-ISAAC: Zuckerkrankheit 1927. — ISAAC u. ADLER: Lävulosenachweis neben Dextrose im Blut. Hoppe-Seylers Z. **115**, 105 (1921).

⁴ WEINLAND: Biochem. Z. **47** (1906). — ABDERHALDEN u. KAPFERBERG: Hoppe-Seylers Z. **69**, 23 (1910). — ABDERHALDEN u. RATHSMANN: Ebenda **71**, 367 (1911).

⁵ DELAVILLE u. RICHTER-QUITTNER: C. R. Soc. Biol. **91**, 595 (1924).

⁶ v. NOORDEN jun.: Biochem. Z. **45** (1912).

wirkung im zellfreien Serum besteht — wie wir später sehen werden — bis jetzt kein einwandfreier Beweis. Sein möglicher Einfluß auf die Zuckerverteilung im Blute ist auf Veränderung der Zellpermeabilität zurückzuführen und soll erst später erörtert werden¹.

3. Die Abgabe des Zuckers aus dem Blute in die Gewebe.

Wie später noch genauer besprochen wird, verfügt der Organismus über mehrere Wege der Verwertung des Traubenzuckers. Der eine ist der gekoppelte Prozeß von Zuckerverbrennung und Polymerisierung, der andere die Umwandlung von Zucker in Fett. Da diese Vorgänge sich fast ausschließlich in den Körperzellen abspielen — die Blutkörperchen kommen quantitativ nicht in Betracht —, so ist Vorbedingung für die Verwertung des Zuckers, daß er in die Zellen eindringt. Erst als Reaktion auf die Zuckerüberladung der Organzellen kommen die genannten Stoffwechselvorgänge in Gang. Es ist deshalb verständlich, daß die Körperzellen dauernd freien Zucker enthalten.

BANG² fand in den Muskeln 0,06% freien Zucker, also fast die gleiche Konzentration wie im Blute; auch der Gehalt der Leber an freier Dextrose entsprach ungefähr dem des Blutes. Der Gehalt der übrigen Organe an freiem Zucker scheint niedriger zu sein.

PALMER³ gibt folgende Zahlen bei normalen Hunden an:

Blut	0,1%
Muskeln	0,04 — 0,09%
Herz.	0,02 — 0,2%
Nieren	Spuren - 0,07%
Darm	0,01 — 0,04%
Pankreas	Spuren — 0,11%
Lunge	0,01 — 0,06%
Gehirn	Spuren — 0,05%
Haut	Spuren — 0,02%

Bei steigendem Zuckergehalt des Blutes, z. B. nach oraler oder intravenöser Zufuhr, dringt der Zucker offenbar mit großer Geschwindigkeit in die Zellen ein und wird dort zunächst als freier Zucker gestapelt, denn sonst wäre, wie L. POLLAK⁴ mit Recht betont, das schnelle Verschwinden enteral oder parenteral zugeführten Zuckers aus der Blutbahn nicht erklärlich; Verbrennung und Glykogenbildung setzen erst nach einiger Zeit ein und können den Überschuß nicht sofort beseitigen. Tatsächlich steigt denn auch z. B. nach intravenösen Zuckerinfusionen der Gehalt der Organe an freiem Zucker stark an (V. BRAZOL⁵, BANG⁶, KLEINER⁷, PALMER⁸ u. a.). Der Zuckergehalt der einzelnen Organe wächst allerdings in verschiedenem Ausmaße. Am höchsten ist er in der Leber, die Zucker sogar in konzentrierterer Lösung als das Blut speichern kann (BANG). Auch die Muskeln können schon wegen ihrer großen Masse beträchtliche Zuckermengen stapeln. Der Zucker findet sich in den Zellen in frei diffusibler Form. Als Lösungsmittel kommt nur das in ihnen enthaltene Wasser in Betracht (CUENCA⁹).

Der Übertritt von Zucker aus dem Blutplasma bzw. der Gewebslymphe, die fast gleiche Zuckerkonzentration wie das Blut hat, erfolgt durch Diffusion, die zu einem Diffusionsgleichgewicht führt (HAMBURGER, POLLAK, LESSER). Die

¹ LOEWI: Glykämie und Insulin. Klin. Wschr. 1927, 2169.

² BANG: Der Blutzucker. Wiesbaden 1913.

³ PALMER: J. of biol. Chem. 30, 79 (1917).

⁴ POLLAK: Physiol. u. Path. d. Blutzuckerregulation 23, 337 (1923).

⁵ V. BRAZOL: Arch. f. Physiol. 211 (1884).

⁶ BANG: Blutzucker. Wiesbaden 1913.

⁷ KLEINER: J. of exper. Med. 23, 507 (1916).

⁸ PALMER: l. c.

⁹ CUENCA: Biochem. Z. 190 (1927).

Geschwindigkeit, mit der die Gewebe den Zucker dem Blute entziehen, ist zum Teil von der Größe des Diffusionsgefälles zwischen Blut und Gewebe abhängig, wie man aus dem raschen Verschwinden des Zuckers bei plötzlicher Zuckerüberladung des Blutes schließen kann.

So ergab sich aus neueren Versuchen von CORI und GOLTZ¹, daß die Hauptmenge intravenös injizierten Zuckers bereits in der ersten Minute aus dem Blute verschwindet. Nach 3 Minuten findet sich in der Leber die gleiche Zuckerkonzentration wie im Blute; im Muskel steigt der Zuckergehalt ebenfalls, ohne daß aber in dieser Zeit ein Gleichgewicht erreicht ist, denn nach 3 Minuten beträgt die Zuckerkonzentration des Muskels $\frac{1}{3}$ der des Blutes. Die große Geschwindigkeit des Ausgleiches zwischen Blut und Gewebe ebenso wie die gleiche Diffusionsgeschwindigkeit der verschiedenen Zucker (Glucose, Fructose, Galaktose, Mannose) zeigt, daß es sich hier um einen Diffusionsprozeß handelt.

Schon seit längerer Zeit wird erörtert, ob dieser Vorgang auch durch Hormonwirkungen beeinflusst wird. Daß z. B. überlebende Herzen adrenalinvergifteter oder pankreasdiabetischer oder thyreopriver Tiere aus zuckerhaltigen Lösungen weniger Dextrose als die Herzen normaler Tiere aufnehmen, wurde in diesem Sinne gedeutet (LOEWI und WESELKE², MACLEAN³). Vom Pankreashormon glaubte man, es erhöhe die Permeabilität der Zellen für Traubenzucker, und verschiedentlich hat man sogar den Diabetes als Permeabilitätsproblem im Sinne einer Änderung der normalen Durchlässigkeit der Gewebe für Zucker aufgefaßt (HÖBER⁴, ARNOLDI⁵).

Die neuen Versuche mit Insulin, besonders die Durchströmungsversuche isolierter Organe, wie sie HEPBURN und LATCHFORD⁶, DALE⁷ und seine Mitarbeiter ausführten, zeigten dann auch, daß unter dem Einflusse des Hormons der Abfluß der Glucose vom Blute in die Organe beschleunigt wird. Ferner hat WIECHMANN⁸ gefunden, daß bei Zusatz von Insulin die roten Blutkörperchen mehr Zucker aufnehmen, und LOEWI⁹ und seine Mitarbeiter haben dieses Verhalten eingehend studiert. Auch Versuche von POLLAK¹⁰ ergaben in Erweiterung und Bestätigung dieser Befunde, daß Insulin die Konzentrationsabnahme einer in die Bauchhöhle von Kaninchen gebrachten Zuckerlösung beschleunigt.

Es fragt sich aber, ob diese erhöhte Abwanderung von Zucker Folge einer spezifischen Wirkung des Pankreashormons auf die Durchlässigkeit der Diffusionsmembran ist, wodurch die Geschwindigkeit des Diffusionsprozesses gesteigert wird, oder nicht vielmehr ein sekundärer, sich an andere Wirkungen des Insulins anschließender Vorgang. Aus den eben erwähnten Untersuchungen von POLLAK geht z. B. hervor, daß die Konzentrationsabnahme einer in die Bauchhöhle gebrachten Dextroslösung hinsichtlich ihrer Geschwindigkeit von dem Konzentrationsgefälle gegen das Blut abhängig ist. Sie erfolgt langsamer, wenn der Blutzucker von vornherein hoch ist, schneller, wenn dieser tiefer steht. Insulin senkt aber den Blutzuckerspiegel und beschleunigt aus diesem Grunde die Konzentrationsabnahme in der Bauchhöhle. Vermindert man die Höhe des Konzentrationsgefälles zwischen Bauchhöhle und Blut, indem man gleichzeitig mit Insulin auch Glucose ins Blut injiziert, so geht die Beschleunigung der Konzentrations-

¹ CORI u. GOLTZ: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**, 124 (1925).

² LOEWI u. WESELKE: Pflügers Arch. **158**, 155 (1914).

³ MACLEAN u. SMEDLEY: J. of Physiol. **45**, 470 (1913).

⁴ HÖBER: Dtsch. med. Wschr. 1914. ⁵ ARNOLDI: Erg. Med. **5**, 429 (1924).

⁶ HEPBURN u. LATCHFORD: Amer. J. Physiol. **62**, 177 (1922).

⁷ DALE u. Mitarbeiter: Zitiert auf S. 571.

⁸ WIECHMANN: Arch. klin. Med. **150**, 186 (1926).

⁹ LOEWI: Klin. Wschr. **1927**, 2169.

¹⁰ POLLAK: Arch. f. exper. Path. **125**, 39 (1927).

abnahme durch Insulin zum Teil wieder verloren. Auch KUROKAWA¹ zeigte, daß bei Aufnahmefähigkeit der Gewebszellen für Zucker aus dem Blute nach Injektion von Zuckerlösung sowohl bei Normaltieren wie bei diabetischen Hunden und solchen die große Insulinmengen erhalten hatten, in den *ersten* Minuten nach der Infusion gleich groß ist.

Man könnte daher mit POLLAK annehmen, daß das Pankreashormon keinen *direkten* Einfluß auf die Absorption von Zucker durch die Gewebe ausübt, die erhöhte „Permeabilität“ für Zucker vielmehr die Folge davon ist, daß dieser nach seinem Eintritt in die Zellen durch Insulin schneller dem Diffusionsgleichgewicht entzogen wird, wodurch *indirekt* die Aufnahmefähigkeit für Glucose gesteigert wird. Denn wie wir später sehen werden, beschleunigt Insulin in hohem Maße die Geschwindigkeit der Zuckerverbrennung und entfernt auf diese Weise den Zucker aus den Geweben. Tatsächlich sinkt denn auch nach Injektion von Insulin der freie Gewebszucker und dementsprechend der Blutzucker (STAUB und FRÖHLICH², CORI³, CUENCA⁴ u. a.) Wenn also Insulin vermehrten Eintritt von Zucker in die Zellen bewirkt, so handelt es sich wohl nicht um Erhöhung der Zell-permeabilität im eigentlichen Sinne des Wortes, sondern um Folge des erhöhten Abbaues oder wie LOEWI⁵ es ausdrückt, um Beförderung der Fixierung der Glucose an Zellstrukturen, die wohl Vorbedingung ihrer Verwertung sein dürfte.

II. Der Abbau der Kohlehydrate.

1. Abbau der Polysaccharide bis zu Hexose.

In die Zelle eingedrungen, unterliegt der Zucker der weiteren Verwertung, für die drei Wege offenstehen. Der Zucker kann im Verwendungsstoffwechsel sofort verbrannt werden; er kann auch zu Polysacchariden synthetisiert und in Form eines unlöslichen Polymerisationsproduktes in der Zelle niederlegt werden, um erst in einem späteren Zeitpunkt der Verwertung als Energielieferant zugeführt zu werden. Die dritte Möglichkeit besteht in seiner Umwandlung zu Fett oder Eiweiß. Als Stapelform der KH dient das höchstpolymere Produkt des Zuckers. Im tierischen Organismus ist dies Glykogen, die sog. tierische Stärke, die sich vorwiegend in Leber und Muskel vorfindet, aber in allen anderen Zellen in geringerem Maße ebenfalls sich zu bilden vermag. Als Empfänger der mit der Nahrung zugeführten KH dient die Leber. Daher ist sie das vorwiegende Speicherungsorgan der KH und kann bei excessiver KH-Mast bis zu 18% Glykogen beherbergen. Der maximale Glykogengehalt der Muskeln beträgt 20–30⁰/₁₀₀; unter normalen Lebensbedingungen findet sich in der Leber ca. 5%, in der Muskulatur ca. 5⁰/₁₀₀ Glykogen.

Der Abbau des Glykogens zu Traubenzucker erfolgt durch das diastatische Ferment der Leber. Ein fein eingestellter Mechanismus reguliert entsprechend dem Bedarf der Gewebe die Abgabe von Zucker ins Blut derart, daß bei sinkender Blutzuckerkonzentration die Geschwindigkeit der Glykogenspaltung erhöht wird, wobei noch offen bleiben muß, ob die Änderung der Blutzusammensetzung direkt oder durch Vermittlung des vegetativen Nervensystems die Glykogenolyse einleitet. Bekannt ist, daß am vegetativen Nervensystem angreifende Stoffe (Adrenalin, Pilocarpin) den Abbau von Glykogen in der Leber fördern. Nach E. L. LESSER beruht ihre zuckertreibende Wirkung darauf, daß sie die Leberdiastase aus einer reversiblen Adsorptionsverbindung an die Zellstruktur frei-

¹ KUROKAWA: Zitiert nach POLLAK.

² STAUB u. FRÖHLICH: Insulin in Staub, Insulin, 2. Aufl., 1925, 55.

³ CORI u. CORI: J. of Pharmacol. 24, 465 (1925).

⁴ CUENCA: Biochem. Z. 1927. ⁵ LOEWI: Zitiert auf S. 475.

legen und so ihre Wirksamkeit ermöglichen. Die Frage, ob Adrenalin und Pilocarpin unmittelbar an der Zelle angreifen, oder an nervösen Endapparaten des Sympathicus oder Parasympathicus ist auch noch unentschieden. In letzterem Falle würde die Erregung der nervösen Endapparate zu Verkleinerung der Diastase adsorbierenden Grenzflächen führen und Diastase aus der Adsorption verdrängen. Nach Analogie zu den Bedingungen der Diastasesekretion der Speicheldrüse ist eine solche Strukturwirkung anzunehmen, doch ist im Gesamtorganismus der Hauptvermittler zur Einleitung der Diastasierung in der Leber nicht das Hormon im Blute (Adrenalin), sondern die intakte Nervenbahn; so haben Durchschneidungsversuche am Ischiadicus ergeben, daß auf der gelähmten Seite auch bei Höchstbeanspruchung des Körpers Glykogen nicht mobilisiert wird; Adrenalin in kleinsten Dosen wirkt auch eher Glykogen-bildend durch Umwandlung von Nicht-KH in Zucker, als im Sinne der Glykogenhydrolyse. Der Einfluß an den Drüsen mit innerer Sekretion, vor allem der Thyreoidea, ist heute noch nicht restlos geklärt; denkbar ist eine vermehrte Mobilisierung von Diastase und dadurch erhöhte Glykogenhydrolyse durch das Sekret der Schilddrüse. (Siehe auch S. 549.)

Ist der Abbau des Glykogens unter irgendwelchen Einflüssen so beschleunigt, daß mehr Zucker ins Blut übertritt, als dem augenblicklichen Bedürfnis der Gewebe entspricht, so tritt Hyperglykämie auf, andererseits schwindet unter Einfluß bestimmter Gifte (Phosphor) das Glykogen unter Bildung von Milchsäure, ohne daß es zu Anstieg des Blutzuckers kommt; dieser Abbau des Glykogens kann so schnell erfolgen, daß ein Teil der in der Leber gebildeten Milchsäure im Harn erscheint.

In extremen Fällen kann es unter jeder der beiden Bedingungen zum völligen Glykogenschwund kommen. In mehr allmählicher Weise erfolgt dieser bei Tieren und Menschen, die längere Zeit ungenügend ernährt wurden oder gar völlig hungerten, so daß ein Mißverhältnis zwischen Glykogenverbrauch und Glykogenneubildung entsteht. In diesen Fällen kann nahezu völlige Glykogenfreiheit der Leber auftreten. Wie weit die Verarmung zunimmt, hängt von dem Grade der Glykogenneubildung aus Nicht-KH ab. Da dieser Prozeß aber doch einige Zeit zu seinem Ablauf bedarf, ist am sichersten Glykogenschwund durch extreme Muskularbeit des Versuchstiers zu erzielen. Am längsten hält das Herz seinen Glykogenvorrat fest: doch nach protrahierten Strychninkrämpfen ist auch im Herzen kompletter Glykogenschwund zu erzielen. Es ist anzunehmen, daß die starken Erschöpfungszustände am Ende forciert sportlicher Leistungen zum Teil wohl auf akute Zuckerverarmung des Organismus zurückzuführen sind, sei es, daß die Diastasierung in der Leber dem Verbrauch an freiem Zucker nicht nachkommt, oder daß die polymeren KH selbst aufgebraucht sind, ehe eine Neubildung aus anderen Nährstoffen stattfindet. — Wird dem Organismus durch starke Erhöhung der Zuckerdurchlässigkeit der Nieren viel KH entzogen, so ist auf diese Weise auch erheblicher Glykogenschwund zu erzielen. Auf diesem Mechanismus beruht die Glykogenverarmung und das starke Sinken des Blutzuckers bei Phlorrhizin-vergifteten Tieren. Schädigung der Leberzelle selbst, z. B. durch Phosphor, Arsen oder eine Krankheit, kann die Bildung von Glykogen hintanhalten, so daß der fortlaufenden Diastasierung kein Gegengewicht geboten wird¹.

Durch den diastatischen Abbau entstehen aus Glykogen unmittelbar Polysaccharide vom Typus der Dextrine und Polyamylosen. Durch stufenweisen Abbau gelangen wir schließlich zum Traubenzucker. Man hat einzelne dieser Zwischenprodukte isoliert, doch kommt keinem dieser Produkte eine besondere Rolle im Organismus zu. Über die nähere Analyse der Polyamylosen und die

¹ Vgl. hierzu auch JOST: Dieses Handb. ds. Bd. S. 606 ff.

vermutliche Struktur des Glykogens und der aus ihm sich ableitenden Reaktionsform der Glucose wird an späterer Stelle genauer berichtet (s. S. 480 ff). Bedeutungsoll sind diese Untersuchungen für die Frage der sterischen Konfiguration der im Tierkörper auftretenden Hexosen, da die Annahme nahe liegt, daß die bei der Sackharifikation des Glykogens sich bildende Monose den Typ der reagiblen Glucose aufweist, und daß möglicherweise die sterische Konfiguration der Reaktionsform in der Struktur des Polysaccharids vorgebildet ist. Denn die Vermutung, daß die gewöhnliche Dextrose vor ihrer weiteren Verwertung in eine besonders angreifbare Form übergeführt werden muß, ist auf Grund zahlreicher Beobachtungen zur Gewißheit geworden.

2. Die Reaktionsform der Hexose.

a) Der Begriff des „körpereigenen“ Zuckers.

Das KH, das bei KH-Bedarf nach Diastasierung des Glykogens den Zellen angeboten wird, ist, wie gesagt, nur Traubenzucker. Früher glaubte man, der Traubenzucker werde unmittelbar als solcher in den Stoffwechsel einbezogen und verwertet, indem primäre Oxydation der ungespaltenen Kette mit nachfolgendem Zerfall des Moleküls stattfinde.

Auf diesen Weg, der über die Glucuronsäure führt, hatte schon vor längerer Zeit P. MAYER¹ hingewiesen: er glaubte, der Zucker werde über diesen Körper abgebaut. Wenn auch aus chemischen Gründen die Möglichkeit eines Zuckerabbaus über Säuren mit 6 Kohlenstoffatomen nicht abzulehnen ist, so spricht doch gar nichts dafür, daß der Anteil des Zuckers, der auf diese Weise in den Abbau einbezogen wird, beträchtlich ist. (Genauer s. S. 506.)

Eine Reihe biologischer und chemischer Befunde, auf die im einzelnen noch zurückzukommen sein wird, hat demgegenüber immer wahrscheinlicher gemacht, daß der intracelluläre Abbau des Zuckers unter Depolymerisation der 6gliedrigen Kohlenstoffkette zwischen dem dritten und vierten C-Atom stattfindet, die zu Körpern der 3-Kohlenstoffreihe von starker chemischer Reaktionsfähigkeit führt. Von diesen Stoffen wurde am frühesten die Milchsäure isoliert.

Mit dem Problem, ob die gewöhnliche α - β -Gleichgewichtsglucose als solche für den Abbau verwendet wird oder diesem Änderungen ihrer strukturellen Zusammensetzung vorausgehen, hat sich die Forschung, besonders der letzten Jahre, eingehend beschäftigt. Schon seit längerer Zeit hatte man die Erfahrung gemacht, daß α - β -Glucose eine für die Körperzellen schwer angreifbare Substanz ist. So bildete in Leberdurchblutungsversuchen Traubenzucker im Gegensatz zu Glykogen wenig Milchsäure; er wird also offenbar von der Leberzelle schwer in den Abbau einbezogen². In Leberbrei entsteht aus gleicher Menge zugefügter Dextrose weniger Acetaldehyd als aus Glykogen³. Viel näher dem Glykogen hinsichtlich seiner Angreifbarkeit durch die Zellen steht Fructose. Bei der Durchblutung bildet sie ungleich viel mehr Milchsäure als die Dextrose⁴. Auch der diabetische Organismus vermag den Fruchtzucker besser als Traubenzucker zu verwerten. Die eben erwähnte Tatsache, daß Glykogen die Milchsäurebildung in tierischen Geweben stärker anregt, als Traubenzucker, ließ vermuten, daß beim intracellulären Abbau von Glykogen eine besonders reagible Modifikation der Glucose entstehe, und schon früher hatten manche Forscher angenommen, Vorbedingung für die Verwertung des Zuckers sei seine vorherige Polymerisation zu Glykogen. Auch andere Befunde, wie schnelle Eliminierung intravenös zugeführten Zuckers

¹ MAYER, P.: Z. klin. Med. **47**, 68 (1902). ² EMBDEN: Biochem. Z. **45** (1912).

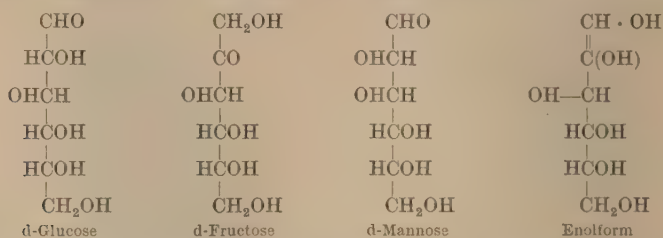
³ NEUBERG u. GOTTSCHALK: Biochem. Z. **146**, 164 (1926).

⁴ OPPENHEIMER, S.: Biochem. Z. **45** (1912).

durch die Nieren, während Überladung des Blutes mit Zucker, der dem Zerfall von Glykogen entstammt, in viel geringerem Maße zu Zuckerausscheidung führt, ließen die Vorstellung aufkommen, der dem Abbau von Glykogen entstammende Zucker sei in viel höherem Maße „körpereigen“ als gewöhnliche Dextrose. Was für den Abbau, sollte auch für andere Verwertung des Zuckers gelten, auch der Überführung in Glykogen müsse eine Umwandlung in eine reagible Modifikation vorausgehen. So hat sich denn die Anschauung von einer besonderen *Reaktionsform* der Glucose entwickelt, in die Traubenzucker umgewandelt werden muß, bevor er im Organismus verwertet werden kann. Über die Natur dieser Reaktionsform sind verschiedene Vorstellungen geäußert worden.

b) Die Enolform. Die Struktur der Phosphatester.

Es ist bekannt, daß die 3 epimeren Zucker, Glucose, Fructose und Mannose, schon unter Einwirkung verdünnter Alkalien ineinander übergehen. Aus jeder einzelnen Zuckerart bilden sich die beiden anderen. Nach Erreichung eines Gleichgewichtes ist in der Lösung ein Gemisch der 3 Zucker vorhanden¹. Bei dieser Umlagerung durchläuft — wie man annimmt — jeder der 3 Zucker eine allen gemeinsame, ungesättigte Zwischenstufe, die sog. Enolform².



Vor den zeitlich meßbaren Drehungsänderungen, welche mit der Umlagerung nach Alkalizusatz zusammenhängen, setzt eine sofort bemerkbare Drehungsänderung ein, die auf Bildung von Glucosationen zurückzuführen ist³. MICHAELIS und RONA⁴ haben später den Zucker als Säure aufgefaßt, die in der Lage ist, ein H-Ion abzu-dissoziieren. Es bestehe ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Zuckerion und H-Ion. Das Anion des Zuckers habe Enolkonstitution und sei leicht zersetzlich. In vitro sei die Menge des vorhandenen Ions umgekehrt proportional der H-Ionenkonzentration. Die Umlagerung der epimeren Zucker ineinander komme dadurch zustande, daß bei der Restitution das H-Ion an eine andere Stelle des Moleküls wandere als an diejenige, die es verlassen hatte. Der Enolform wurde von S. ISAAC⁵ biologische Bedeutung zugeschrieben und sie wurde von ihm als Reaktionsform des Traubenzuckers angesehen. Die von ihm gemachte Beobachtung, daß Fructose in der überlebenden Leber, soweit sie nicht zu Milchsäure abgebaut wird, sich quantitativ in Dextrose umlagert, gab ihm Anlaß zu der Annahme, daß auch diese biologische Umlagerung über die wegen ihrer Doppelbindung besonders reaktionsfähige Enolform führe. Auf diese Tendenz der Fructose führte er die durch klinische Beobachtungen bei Diabetes⁶ und experimentelle Befunde⁵ erhärtete leichtere Verwertbarkeit der Fructose im

¹ LOBBY DE BRUYN u. ALBERDA VAN EKENSTEIN: Rec. Trav. chim. Pays-Bas **14**, 214. — Zitiert nach MURCHLAUSER: Biochem. Z. **106**, 23 (1920). — Lit. s. auch PRINGSHEIM: Zuckerchemie. Leipzig 1925.

² WOHL u. NEUBERG: **33**, 3099 (1900). ³ VON EULER: Chem. Ber. **39**, 344 (1906).

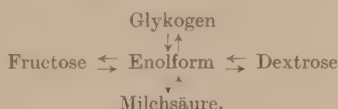
⁴ MICHAELIS u. RONA: Biochem. Z. **47** (1912).

⁵ ISAAC, S.: Ther. Halbmon. **1921**, H. 5, 129. — Berl. klin. Wschr. **1919**, Nr 40.

⁶ MINKOWSKI, O.: Arch. f. exper. Path. **31**, 133 (1893).

Stoffwechsel zurück. Im Gegensatz zu Fructose sei Dextrose nur unter besonderen Bedingungen und schwerer enolisierbar.

Auch beim Abbau des leicht zersetzlichen Glykogens entsteht nach dieser Vorstellung nicht Traubenzucker, sondern die Enolform. Die Vorgänge hat S. ISAAC durch folgendes Schema veranschaulicht:



Für die starke Reaktionsfähigkeit von Fructose im Vergleich zum Traubenzucker spricht auch der interessante Befund, daß erstere bei neutraler Reaktion in konzentrierter Phosphatlösung durch molekularen Sauerstoff oxydiert wird, während Glucose unter diesen Versuchsbedingungen nicht angegriffen wird¹. Auch im Reagenzglas zeigen sich die 3 epimeren Zucker, z. B. gegenüber Oxydation mit Permanganat verschieden empfindlich². Man findet, daß Fructose gegenüber Permanganat am empfindlichsten, Mannose am widerstandsfähigsten ist, Dextrose in der Mitte steht, und hat auf Grund des chemischen Formelbildes dies Verhalten auf die verschiedenen schwere Enolisierbarkeit der einzelnen Zucker zurückgeführt. Daß diese Verhältnisse auch für die Vorgänge im Organismus in erheblichem Maße zutreffen können, ergibt sich aus der geringen OH-Ionenkonzentration, die für die Enolisierung genügt.

Nicht nur im tierischen Organismus, sondern auch bei der Hefegärung nimmt der Fruchtzucker eine Sonderstellung ein. — Bekanntlich findet als vorbereitende Reaktion für den Abbau des Zuckers stets eine Veresterung mit Phosphorsäure statt. Nach den neuesten Vorstellungen bildet sich zuerst ein Hexose-mono-phosphorsäure-ester³. Ob dieser Ester freilich in der Struktur seiner Hexose einem der bekannten Monoester, also dem NEUBERG'schen Fructose-mono-phosphorsäure-ester oder dem ROBISON'schen Glucosemonophosphorsäureester entspricht, ist noch nicht entschieden. Im weiteren Verlauf der Gärung⁴ wie auch des Zuckerabbaues zu Milchsäure⁵ entsteht der Diphosphorsäureester der Hexose und zwar bilden die 3 epimeren Zucker, d-Fructose, d-Glucose und d-Mannose, wahrscheinlich den gleichen Hexose-di-phosphorsäureester.

Nach HARDEN und YOUNG^{5,6} könnte der Di-phosphorsäureester der 3 gärfähigen Hexosen als Fructosephosphorsäureester aufgefaßt werden. Diese Struktur ist wohl am wahrscheinlichsten, wenn auch ein gewisser Prozentsatz der Ester die Reaktion der Aldose aufweist, was freilich schon auf eine partielle Stabilisierung hindeuten könnte. Allerdings ist es nicht sicher, ob der Hexosediphosphorsäureester ein Ester gerade der Enolform der Fructose ist. LEBEDEW⁷ hat auch Annahme der Ketostruktur geäußert⁸. — Nach den neuesten Feststellungen LOHMANN⁸ ist in jedem Ester auch ein Anteil des anderen stereomen Zuckers enthalten, so daß im NEUBERG'sten nur die Ketokomponente überwiegt, im ROBISON'schen und EMBDEN'schen Monoester analog die Aldokomponente.

¹ WARBURG: Biochem. Z. **146**, 380 (1924).

² ARMSTRONG u. HILDITCH: J. chem. Soc. **115**, 1410 (1919).

³ MEYERHOF: Enzymatische Milchsäurebildung im Muskelextrakt. Biochem. Z. **178** (1926); **183** (1927); **185** (1927).

⁴ HARDEN u. HENLEY: The equation of alcohol fermentation. Biochem. J. **21**, 1216 (1927).

⁵ HARDEN u. YOUNG: Biochem. Z. **32**, 173 (1911). — YOUNG: Biochem. Z. **32**, 188 (1911).

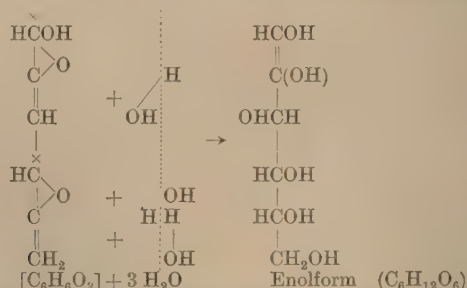
⁶ Siehe auch PRINGSHEIM: Zuckerchemie **1925**, 218. — NEUBERG: Biochem. Z. **1927**, 187, **130** (1922); **179** (1926); **184** (1926).

⁷ LEBEDEW: Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 3271 (1911).

⁸ LOHMANN: Biochem. Z. **194** (1928).

Die besondere Fähigkeit der Fructose zur Bindung von Phosphat gegenüber Dextrose wurde neuerdings von EULER und NILSSON¹ auch auf Grund von Bestimmungen der Drehung und Gefrierpunktmessungen dargetan. Die Sonderstellung der Fructose äußert sich noch besonders darin, daß die durch Phosphatzusatz erreichbare Gärungsanfangsgeschwindigkeit bei Fructose viel höher als bei Dextrose ist². Dieser Unterschied beruht darauf, daß unter Einwirkung von Hefe oder Muskelextrakt Fructose schneller als Dextrose mit dem Phosphat in Reaktion tritt. Lebende Hefe, die durch N-arme Ernährung in ihrer Wirksamkeit abgeschwächt war, bewirkte noch die Veresterung der Fructose, nicht aber die der Dextrose, die erst in die reagiblere Zwischenstufe umgewandelt werden muß.

Unter dem Gesichtspunkt, daß der Zerfall des Zuckermoleküls nicht direkt zu Milchsäure, sondern erst wohl zu Glycerinaldehyd oder Methylglyoxal führt, hat man verschiedene Formeln aufgestellt, welche die Struktur der Hexose vor dieser Teilung veranschaulichen sollen. Neben den auf S. 481 angeführten Formelbildern diskutiert NEUBERG³ noch einige andere Möglichkeiten der Konfiguration, die — da es sich um Anhydride handelt — innere Ringbildung gemeinsam haben. Von diesen Formeln sei nur die Folgende hier wiedergegeben (× bedeutet asymmetrisches C-Atom).



Ebenso wie man annehmen kann, daß das Zuckermolekül an einer durch Bindungsverschiebungen auftretenden Doppelbindung zwischen C₃ und C₄ auseinander bricht, ist auch denkbar, daß gerade aus dieser Strukturform unter einer anderen mit Wasseraufnahme verbundenen Bindungsverschiebung die oben angegebene Enolform sich bilden kann bzw. die Enolform in diese Strukturform übergehen könnte. Man ist noch weit davon entfernt, den Weg der Zuckerspaltung strukturechemisch zu überblicken, doch sieht man bereits Möglichkeiten, wie die verschiedenen Hexosen über eine gemeinsame Zwischenform, die der Enolform, einem Anhydrid derselben oder einer mindestens dieser sehr nahestehenden Struktur entspricht, verestert werden, und daß wohl keine erheblichen Schwierigkeiten vorliegen, aus dieser Form der Hexose auch strukturechemisch den Zerfall in 2 Moleküle abzuleiten. Daß beide Möglichkeiten, die Veresterung und der Zerfall des Moleküls, in der Strukturform begründet liegen müssen, ergibt sich bereits daraus, daß der Monophosphorsäureester sowohl für den 3 C-Körper wie für den Diphosphorsäureester die Vorstufe darstellt. Die Phosphorylierung ist dann wohl Anlaß für Bindungsumlagerungen und Wasserverschiebungen im Molekül und bereitet so den Zerfall der Kohlenstoffkette vor.

Diese Auffassung steht mit der Existenz von 3 stereoisomeren Formen der Glucose, die im folgenden Abschnitt erörtert werden sollen, nicht in Widerspruch, da diese labilen Formen, die α-, β- und γ-Glucose nur Zustandsformen der Glucose sind.

c) Andere Reaktionsformen des Traubenzuckers. Frage der Zuckeraktivierung durch Insulin.

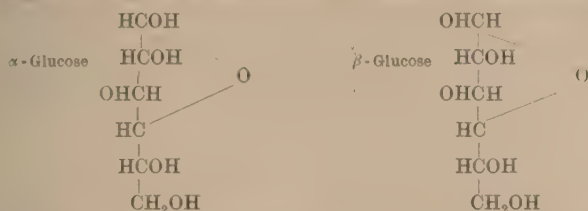
Die oben angeführte Formel des Traubenzuckers erklärt nicht, daß bei Einwirkung von Methylalkohol auf Traubenzucker zwei isomere, durch Drehung, Schmelzpunkt, Löslichkeit sich unterscheidende Methylglykoside auftreten. Dies führte dazu, eine andere Formel der Glucose aufzustellen, die dieser Erscheinung Rechnung trägt. In ihr wird auch das erste Kohlenstoffatom zu einem asymmetrischen und dadurch auch an dieser Stelle eine Isomerie möglich. Die

¹ EULER u. NILSSON: Hoppe-Seylers Z. **145**, 184 (1925).

² MEYERHOF: Zitiert auf S. 485.

³ NEUBERG: KH-Stoffwechsel der Pflanzen. Oppenheimers Handb. d. Biochemie **2** (1925).

beiden Isomeren unterscheidet man als α - und β -Glucose und ihre Struktur wird durch die folgenden sog. Glukosidformeln (TOLLENS) veranschaulicht.

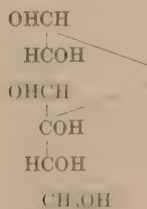


Die beiden Isomeren unterscheiden sich durch ihre spezifische Drehung. Letztere beträgt für α -Glucose 111,2°, für β -Glucose 17,5°. Löst man ganz reine Glucose in Wasser auf, so findet sich zunächst die α -Form; die β -Form wird durch Umkrystallisieren von Glucose aus Pyridin und Eisessig erhalten². In wäßriger Lösung streben beide Formen einer Gleichgewichtsform, der α - β -Glucose zu, welche die spezifische Drehung 52,5° hat. Das Gleichgewicht wird nach mehrstündigem Stehen der Lösung erreicht. Diese Art der Drehungsänderung einer Zuckerlösung nennt man Mutarotation³.

Neben diesen Formen der Glucose hat man in neuester Zeit eine dritte Modifikation, die γ -Glucose, aufgestellt, der als sehr reaktionsfähigen Form besondere biologische Bedeutung zukommen soll. Den Ausgangspunkt für alle die γ -Glucose betreffenden Forschungen bildet eine Beobachtung von EMIL FISCHER⁴, der bei Darstellung von α - β -Methylglykosid einen dritten Körper fand, den er hypothetisch als drittes isomeres Methylglykosid auffaßte und dem er die Bezeichnung γ -Methylglykosid gab. Von verschiedener Seite wurden Vorstellungen über die Struktur der γ -Glucose geäußert, die in folgenden Formelbildern zum Ausdruck kommen. Die Strukturformel der γ -Glucose ist noch nicht endgültig festgelegt. IRVINE hält 2 Formulierungen für möglich⁴.



Eine andere Formulierung haben BLEYER und SCHMIDT aufgestellt⁵.



¹ TOLLENS: Lit. s. PRINGSHEIM: Zuckerchemie 1925.

² HUDSON u. DALE: Lit. s. PRINGSHEIM.

³ Lit. s. bei PRINGSHEIM: Zuckerchemie 1925.

MURSCHHAUSER: Zahlreiche Arbeiten

in der Biochem. Z. 1920 u. 1921.

⁴ FISCHER, EMIL: Lit. s. bei PRINGSHEIM.

⁵ BLEYER u. SCHMIDT: Biochem. Z. 138, 119; 141, 278.

Nach IRVINE soll die γ -Form links drehen; die BLEYERsche Formel entspricht mehr der 1. 4. Ringbildung der α - β -Glucose. PRINGSHEIM¹ nimmt an, die γ -Glucose habe 1. 6. Ringstruktur. Nach neueren Untersuchungen amerikanischer Autoren (LEVENE und Mitarbeiter²) soll die besprochene Struktur mit 1. 4. Ringbildung der reagiblen Glucose zukommen, während die stabile Modifikation einen 1. 5. Ring habe. (Man nennt den 1. 4. Ring Butylenoxyd oder Furanring, den 1. 5. Ring Amylenoxydring.)

WINTER und SMITH³ behaupteten nun, die γ -Form entspräche der Reaktionsform des Zuckers im Körper. Grundlage ihrer Versuche bildeten Beobachtungen von HEWITT und PRYDE⁴, wonach Traubenzuckerlösungen nach längerer Berührung mit tierischen Geweben bei unveränderter Reduktionskraft Abnahme ihres Drehungsvermögens zeigten. Sie führten dies auf das Auftreten der sog. γ -Glucose zurück. Abgesehen davon, daß die Existenz der γ -Glucose noch recht bestritten ist und die über ihre Struktur geäußerten Ansichten rein hypothetischer Natur sind, konnten auch die Grundversuche HEWITTS und PRYDES nicht bestätigt werden. (STIVEN und REID⁵, HUME und DENIS⁶ u. a.) Neuerdings wiesen zwar auch LUNDSGAARD und HOLBOELL⁷ Änderungen des Drehungsvermögens von Zuckerlösungen bei Berührung tierischer Gewebe unter Zusatz von Insulin nach, doch sind die Ausschläge zu gering, um daraus auf eine neue Form der Glucose, die *Neoglucose* schließen zu können, wie es die Autoren tun. Außerdem läßt sich gegen alle diese Versuche der Einwand erheben, daß schon geringe Änderungen im p_H einen erheblichen Einfluß auf das Gleichgewichtsverhältnis von α - β -Glucose und damit auf das Drehungsvermögen ausüben können, ebenso wie auch komplexe Verbindungen von Aminosäuren mit Zucker, die unter den Versuchsbedingungen der Autoren sich bilden können, Drehungsänderungen im Sinne einer Mutarotation vorzutauschen vermögen.

Somit lassen sich aus diesen Experimenten keine sicheren Schlüsse auf die biologische Bedeutung der sog. γ -Glucose ziehen. (Siehe Näheres darüber bei F. LAQUER⁸.) Die erwähnten Versuche gaben auch Anlaß, die beiden Komponenten des Traubenzuckers, die α - und β -Glucose auf ihre biologischen Eigenschaften zu untersuchen. F. LAQUER⁹ nimmt eine biologische Vorzugsstellung der α -Glucose an, welche Muskelbrei zugesetzt, die Milchsäurebildung viel stärker steigert als β -Glucose. Damit könnte übereinstimmen, daß α -Glucose nach intravenöser Injektion schneller aus dem Blute verschwindet als β -Glucose. (THANNHAUSER und JENKE¹⁰); allerdings fielen gleiche Versuche von LIPMANN und PLANELLES¹¹ in entgegengesetztem Sinne aus.

Die besprochenen Untersuchungen bemühten sich zum Teil um den Nachweis, daß eine stark reagible Reaktionsform in den Geweben sich unter Einfluß von Insulin bilde. Eine derartige Wirkung des Insulins ist aber sehr unwahrscheinlich. So vermißte z. B. BRUGSCH¹² in vitro jeglichen Einfluß des Insulins auf die Mutarotation von Glucose, Fructose und anderen Zuckern. PRINGSHEIM¹³ hält

¹ PRINGSHEIM: Zuckerchemie 1925.

² LEVENE und Mitarbeiter: J. of biol. Chem. **67**, **68**, **70** (1925/26).

³ WINTER u. SMITH: J. of Physiol. **57**, 100 (1922) — Brit. med. J. **1923**, 3236.

⁴ HEWITT u. PRYDE: Biochem. J. **14**, 395 (1920).

⁵ STIVEN u. REID, Biochem. Journ. **17**, 556 (1923).

⁶ HUME u. DENIS: J. of biol. Chem. **59**, 457 (1924).

⁷ LUNDSGAARD u. HOLBOELL: C. r. Soc. Biol. **92**, 398 (1925) — J. of biol. Chem. **62**, 453 (1924); **65**, 305 (1925).

⁸ LAQUER: Die Reaktionsform des Traubenzuckers. Klin. Wschr. **1925**, Nr 13.

⁹ LAQUER u. GRIEBEL: Hoppe-Seylers Z. **138**, 148 (1924).

¹⁰ THANNHAUSER u. JENKE: Münch. med. Wschr. **1924**, 196.

¹¹ LIPMANN u. PLANELLES: Biochem. Z. **151**, 98 (1924).

¹² BRUGSCH: Biochem. Z. **188**, 178 (1928). ¹³ PRINGSHEIM: Zitiert auf S. 483.

jedoch für möglich, daß im Stärke- und Glykogenmolekül der Traubenzucker in Form einer γ -Glucose vorliegt. Er glaubt auch, der aus Glykogen auf dem Wege der Diastasierung entstehende Zucker werde von den Geweben leichter verarbeitet als gewöhnliche Glucose, weil er eben γ -Struktur habe. Diese besitzt nach meiner Ansicht auch der Blutzucker. STAUB¹ macht indes mit Recht den Einwand, daß dann eine Insulinwirkung beim stoffwechselgesunden Individuum, dessen Blut nur γ -Glucose enthalten müßte, schwer verständlich sei. An anderer Stelle wird noch besprochen werden, daß Insulin für den ersten Angriff des Glucosemoleküls nicht notwendig ist. (Siehe S. 574.)

Von anderer Seite her suchten amerikanische Autoren² das Problem zu lösen, indem sie aus der Wirksamkeit verschieden konfigurierter Zucker bei der Behandlung der Hypoglykämie Rückschlüsse auf die Konstitution der reagiblen Form der Hexose zu ziehen versuchten. Zu klaren Ergebnissen führten aber auch diese ausgedehnten Untersuchungen nicht.

3. Die Spaltung der Hexose zu Stoffen der C₃-Stufe.

Man stellt sich heute vor, daß eine Reaktionsform den Ausgangspunkt für den Abbau, vielleicht auch für den Aufbau der Hexosen zu höheren KH darstellt. Deshalb war notwendig, die Erörterung der Reaktionsform einer Darstellung des Chemismus und der Fermentbedingungen des Abbaus der Hexose vorauszuschieken. Nach den heutigen Vorstellungen erfolgt vor der Spaltung des Zuckermoleküls die Veresterung der Reaktions- oder Enolform mit Phosphat.

Die grundlegenden Untersuchungen von GUSTAV EMBDEN und seiner Schule haben zum ersten Male die Bedeutung der Phosphatveresterung für den Abbau der Kohlehydrate im tierischen Organismus erwiesen: es wurde im Tierkörper eine Hexosephosphorsäureverbindung, die Lactacidogen genannt wurde, aufgefunden. Erst aus dem Hexoseanteil des Phosphatesters entsteht das Spaltungs- bzw. Polymerisationsprodukt. Die Aufspaltung der Hexose erfolgt unter hälftiger Teilung des Zuckermoleküls. Hierbei bildet sich ein Körper der 3C-Atomreihe. Von den dabei in Frage kommenden Substanzen ist die Milchsäure am frühesten nachgewiesen worden. Bleibt der Zuckerzerfall auf der Stufe der Milchsäure stehen, so spricht man von Glykolyse oder Milchsäuregärung, analog wie man die andere und tiefergreifende Form der Zuckerspaltung in je 2 Teile Äthylalkohol und Kohlensäure als Zymase- oder alkoholische Gärung bezeichnet.

a) Die Phosphorylierung und Glykolyse. Der zuckerspaltende Fermentkomplex.

EMBDEN und seine Mitarbeiter haben durch Entdeckung der Hexosephosphorsäure im Muskel die wichtigste Muttersubstanz der Milchsäure im Tierkörper kennen gelehrt. In zahlreichen Arbeiten analysierten sie im einzelnen die Bedingungen der Bildung wie des Abbaus des Lactacidogens. Auf diese Untersuchungen braucht hier nicht eingegangen zu werden, da sie von EMBDEN selbst im II. Bande dieses Handbuches dargestellt worden sind. Anfanglich wurde dem Lactacidogen die Struktur eines Hexosediphosphates zuerkannt. Nach neueren Arbeiten von EMBDEN und ZIMMERMANN³ ist das Lactacidogen als Monophosphatester der Hexose anzusprechen. Auch andere Autoren nehmen an, daß sich zuerst ein Monophosphatester bildet. MEYERHOF⁴ folgerte dies aus der Ver-

¹ STAUB: *Erg. inn. Med.* **31**, 147 (1927).

² MANN u. MCGUTH: *Erg. Physiol.* **23** I, 229 (1924). — HENING, IRVINE u. MATHESON: *Biochem. J.* **18**, 1022 (1924).

EMBDEN u. ZIMMERMANN: *Hoppe-Seylers Z.* **161** (1927).

⁴ MEYERHOF, O.: Über die enzymatische Milchsäurebildung im Muskelextrakt. I. 411. *Biochem. Z.* **178** 1926; IV, **183** 1927; V, **185** 1927. — LOHMANN: *Ebdenda* **178** 1927.

MEYER, KAREL: *Ebdenda* **183** 1927. — NEUBERG u. LEBOWITZ: *Ebdenda* **184** 1927.

teilung von Milchsäure und freier Phosphorsäure in den Fermentextrakten aus Frosch- und Kaninchenmuskulatur, während EMBDEN¹ im Muskel diesen Monophosphatester das Lactacidogen isoliert hat, der aber weder mit dem von NEUBERG noch mit dem von ROBISON aus Hefesaft gewonnenen Monoester identisch ist. Die Stoffe, welche im Muskelextrakt zur Veresterung und somit zur Milchsäurebildung geeignet sind, sind genauer untersucht worden, und die dabei beteiligten Fermente, nämlich das glykolytische Ferment, der Aktivator der Hexose und das Koferment der Phosphorylierung, wurden weitgehend gereinigt und isoliert dargestellt². Es zeigte sich hierbei, daß Polysaccharide, Glykogen, Stärke, Amylopectin, Amylose, Tri-, Dihexosan nach Diastasierung durch die Amylase und Maltase zu Hexose auch ohne einen Aktivator Milchsäure bilden, dagegen Glucose und die anderen gärfähigen Hexosen ohne Aktivator nicht milchsäurebildend wirken. Die Tri- und Dihexosane bilden sich nach PRINGSHEIM³ bei der Zerlegung des Glykogens; das Amylopectin ist identisch mit dem Glykogen; es ist gleichzeitig die Hüllensubstanz der Stärke und enthält stets etwas Phosphat, wie auch das reinst dargestellte Glykogen. Sein Grundkörper ist Trihexosan, während die Amylose der Innensubstanz des Stärkekorns entspricht und nur Dihexosan als Grundkörper enthält. Auf dessen Struktur soll hier nicht näher eingegangen werden. Es ist jedenfalls schon so viel ersichtlich, daß bei der Milchsäuregärung aus Glykogen, Stärke, Tri- und Dihexosan es sich im Grunde um die Zerlegung des gleichen Substrates handelt, was auch aus der gleichen fermentativen Aufspaltungsgeschwindigkeit von MEYERHOF gefolgert wird. Auch hat sich bei der Diastasierung von Glykogen durch Muskelfermente ein scheinbar mit der Amylotriose PRINGSHEIMS identisches KH isolieren lassen, das auch durch Säurehydrolyse aus Amylopectin entsteht⁴. Es ist daher wahrscheinlich, daß die Polyhexosane aus glucosidisch gebundenen Reaktionsformen der Glucose bestehen, die im Sinne PRINGSHEIMS mit der γ -Glucose identisch sein könnten. Auch glaubt PRINGSHEIM, daß diese beim Zerfall der Polysaccharide unmittelbar als Reaktionsform auftritt (Maltose kann wohl nur als Reversionsprodukt, nicht als natürliches Hydrolyseprodukt aufgefaßt werden). — Zur Veresterung der durch Diastasierung entstandenen Hexose ist nur der Zusatz des Kofermentes notwendig. Hingegen ist bei der Veresterung der gärfähigen Hexosen erst eine Umlagerung des Moleküls in eine reagiblere Form erforderlich. Hierbei ist, wie schon dargelegt, der thermolabile Aktivator wirksam, der seinerseits auch von dem Koferment bei der Veresterung unterstützt wird; so wird es verständlich, daß die Gleichgewichtsglucose langsamer vergärt als eine entsprechende Menge Glykogen. Ist dagegen die Hexose schon an Phosphat gebunden, so erfolgt die Glykolyse durch das milchsäurebildende Ferment unabhängig von Koferment und Aktivator; soweit wir heute beurteilen können, kommt dem Koferment keine andere Funktion als Unterstützung der Phosphorylierung zu. Die Milchsäurebildung aus Hexosediphosphorsäure ist im Muskelextrakt gegen Schädigungen, die zuerst das Koferment und den Aktivator betreffen, auch am wenigsten empfindlich. Dies hat früher schon LAQUER⁵ gezeigt, als er nachwies, daß Glykogen und Hexosediphosphorsäure hinsichtlich der Milchsäurebildung der Glucose überlegen sind. Der Aktivator ist sicher nicht mit Insulin identisch. Für die Glykolyse aus Polysacchariden oder Hexosen ist Insulin auch ohne direkte Bedeutung. Daß es sich um reversible Fermentprozesse handelt, hat RONA⁶ nach-

¹ EMBDEN u. ZIMMERMANN: Zitiert auf S. 485.

² MEYERHOF, O.: Zitiert auf S. 485.

³ PRINGSHEIM: Zuckerchemie 1925 — Polysaccharide 1923.

⁴ LOHMANN: Über die Hydrolyse des Glykogens durch das diastatische Ferment des Muskels. Biochem. Z. **178** (1926).

⁵ LAQUER: Zitiert auf S. 484; dort auch weitere Lit.

⁶ RONA u. IWASAKI: Glykolyse. VII. Biochem. Z. **184** (1927).

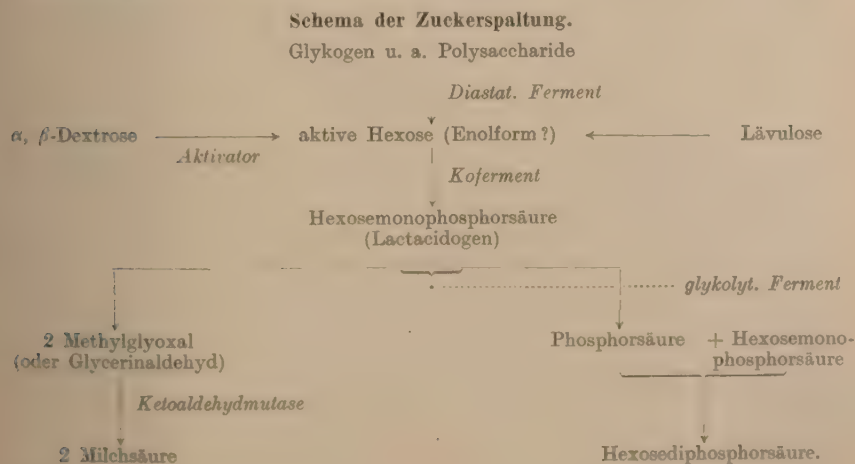
gewiesen, indem er bei Variierung der Hexosekonzentration eine Zu- bzw. Abnahme in entgegengesetztem Sinne bezüglich der Esterbildung feststellen konnte.

Die Glykolyse aus Polysacchariden im Muskelextrakt erfolgt demnach so, daß nach Bildung der reagiblen Glucose durch Diastasierung zuerst deren Veresterung als Hexosemonophosphorsäure mit Hilfe des Kofermentes (Kozymase) stattfindet, dann die Spaltung des Esters durch das glykolytische Enzym in Milchsäure und Phosphorsäure unter gleichzeitiger Bindung letzterer an einen anderen Monoester zu Hexosediphosphorsäure. Ob etwa noch andere Zwischenstufen durchlaufen werden, muß dahingestellt bleiben. — Das Koferment der Milchsäuregärung ist mit dem Hefekoenzym identisch, und beide können sich einander vertreten.

Ist eine der 3 gärfähigen Hexosen der Ausgangspunkt der Glykolyse, so ist die fast unumgängliche Voraussetzung der Veresterung noch die gleichzeitige Anwesenheit des Aktivators. Das Diphosphat wird durch das glykolytische Ferment weiterhin, vielleicht wiederum über Monophosphat, in Milchsäure und Phosphorsäure gespalten. Unter physiologischen Bedingungen kommt das Diphosphat im tierischen Organismus wohl nicht vor, während HARDEN und YOUNG es in großer Menge bei der Hefegärung nachweisen konnten. — Es ist anzunehmen, daß die entsprechenden Stufen des Zuckerzerfalls bei der Hefegärung denjenigen bei der Milchsäuregärung gleichen.

Das Diphosphat, das früher als Lactacidogen bezeichnet wurde, wird heute als Stabilisationsprodukt aufgefaßt; aus frischer Muskulatur läßt es sich auch nicht isolieren¹. Bei Hemmung der Glykolyse, z. B. durch Fluoridzusatz, bildet es sich spontan im Muskelextrakt aus Monophosphat, und auch RIESSER² hat sein Vorkommen in der Leber wahrscheinlich gemacht. Seit Aufklärung dieses Tatbestandes bezeichnet, wie schon gesagt, EMBDEN das Monophosphat als Lactacidogen. — Es mag noch erwähnt werden, daß ein geringer Überschuß anorganischen Phosphates die Veresterung begünstigt und daß Diphosphat geradezu als Katalysator der Gärung wirkt. Es handelt sich hier um eine der zahlreichen Selbstregulationen, die wir bei biologischen Vorgängen finden.

Nebenstehendes Schema erläutert Phosphorylierung und Aufspaltung des Zuckermoleküls bis zu den ersten Zerfallsprodukten.



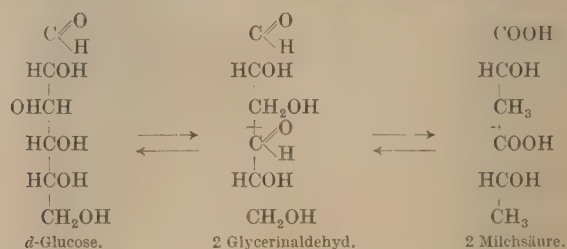
¹ EMBDEN u. ZIMMERMANN: Zitiert auf S. 485.

² RIESSER: Hoppe-Seylers Z. **161**, 4/6, 149 (1926).

b) Die ersten Spaltungsprodukte der Hexose.

Wenn die Phosphatveresterung erfolgt ist, tritt durch Eingreifen des glykolytischen Fermentes die Spaltung des Hexoseanteils in einen Körper der 3 C-Atomreihe ein. In den Versuchen am tierischen Organismus wird hierbei stets d-Milchsäure gefunden¹. Zugleich wird die Phosphorsäure des Esters in Freiheit gesetzt. Obwohl für alle Organe die Herkunft der Milchsäure aus KH erwiesen ist und durch genaue quantitative Bestimmungen außer jedem Zweifel steht, so ist doch immer noch strittig, ob bei dem Zerfall des KH-Moleküls unmittelbar Milchsäure entsteht, oder ein anderes primäres Spaltprodukt, aus welchem zwar sehr schnell, doch erst in zweiter Linie Milchsäure sozusagen als Stabilisationsprodukt sich bildet (s. später S. 492). Hierbei besteht noch die Möglichkeit, daß diese Umlagerung im Muskel zugleich einer speziellen Leistung dient, und von MEYERHOF und HILL wird die Milchsäure auch als die Kontraktionssubstanz im Muskel angesehen.

Daß Milchsäure nicht unmittelbar aus Hexose entsteht, wird von der überwiegenden Anzahl der heutigen Forscher für wahrscheinlich erachtet. Hinsichtlich der Auffassung, welche Substanz als *erstes* Spaltungsprodukt der Hexose anzusehen ist, stehen sich vor allem 2 Theorien gegenüber. Die Annahme NEUBERGS², Methylglyoxal trete als erstes Zerfallsprodukt des KH auf, läßt die Analogie im Ablauf der Hefegärung und KH-Spaltung im Organismus auch auf den weiteren Stufen fortführen. Während nach dieser Auffassung der weitere Abbau am Methylglyoxal einsetzen kann, ohne den Weg über Milchsäure einschlagen zu müssen, erblicken EMBDEN³ und seine Mitarbeiter in der Milchsäure ein obligates Zwischenprodukt des KH-Abbaus resp. Aufbaus. Freilich nimmt auch EMBDEN an, daß Milchsäure nicht unmittelbar aus Zucker entsteht, sondern der Weg über Glycerinaldehyd führt, aus dem sich erst durch Umlagerung Milchsäure bildet.



EMBDENS Auffassung gründet sich vorwiegend darauf, daß aus beiden Triosen, Glycerinaldehyd und Dioxyaceton, sich bei Durchblutung der überlebenden Leber in großem Umfange Zucker bildet, und zwar entsteht aus dl-Glycerinaldehyd die d-Sorbose, aus Dioxyaceton d-Glucose. (Siehe S. 517).

Dafür, daß beide Triosen andererseits Durchgangsstufen von Traubenzucker zu Milchsäure sein können, spricht auch, daß sie ebenfalls und sogar in weit stärkerem Maße als Traubenzucker bei Durchblutung überlebender Organe und in Berührung mit Geweben Milchsäure bilden. So lagerte sich dl-Glycerinaldehyd, gewaschenen Hundeblytkörperchen zugesetzt, in 6fach größerer Menge als Traubenzucker in Milchsäure um. Dieser Vorgang findet auch in hämolysiertem Blute statt, ist also nicht an die Zellstruktur gebunden. Unter gleichen Be-

¹ Auch l(+)-Milchsäure geschrieben.

² NEUBERG: Zuckerumsatz i. d. pflanzl. Zelle. Handb. d. Biochem. 2. Aufl. 1925.

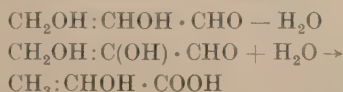
³ EMBDEN, WITTENBERG u. SCHMITZ: Hoppe-Seylers Z. 88, 210 (1913). — EMBDEN u. GRIESBACH: Ebenda 91, 251 (1914).

dingungen entstand auch aus Dioxyaceton Milchsäure, wenn auch in geringerem Umfange. Daß auch im Gesamtorganismus aus Dioxyaceton Milchsäure entsteht, zeigten ISAAC und ADLER¹. MEYERHOF fand im ausgeschnittenen Muskel eine 30proz. Atmungssteigerung durch Zusatz von Glycerinaldehyd; doch war Dioxyaceton sowohl am isolierten Muskel wie an Leberzellen ohne atmungssteigernde Wirkung.

EMBDEN sieht also in der Tatsache, daß beide Triosen leicht in Milchsäure übergehen, eine starke Stütze für seine Anschauung, daß sie intermediäre Produkte auch beim biologischen Zuckerabbau sind. Er nimmt dabei allerdings an, daß Milchsäure ein obligates Zwischenprodukt des Kohlehydratabbaues ist, was neuerdings von anderen Forschern in Frage gestellt wird. (Siehe unten.)

Die Einwände, die sonst gegen die Annahme eines intermediären Auftretens der beiden Triosen erhoben wurden, sind kurz folgende:

Nach NEUBERG ist direkter Übergang von Glycerinaldehyd in Milchsäure nicht wahrscheinlich; man könne sich seine Umwandlung in Milchsäure nur auf dem Wege der Dehydratisierung mit nachfolgender Hydratisierung, also über Methylglyoxal vorstellen nach folgender Formel:



Ferner weist er auf die schlechte Vergärbarkeit des Glycerinaldehyds hin (nur 25%), ein Einwand, der nicht durch die Annahme zahlreicher Tautomeriemöglichkeiten wie sie bei Methylglyoxal möglich sind, entkräftet werden könne.

In gleicher Weise wird auch die variable, maximal freilich bis zu 90% erfolgende, anderseits bisweilen völlig fehlende Vergärbarkeit des Dioxyacetons gegen sein obligates Auftreten im intermediären Stoffwechsel herangezogen, und es wird geltend gemacht, daß die Gärgeschwindigkeit der beiden Triosen geringer sei als die des Traubenzuckers, und sie daher keine Zwischenprodukte bei der Zuckergärung sein könnten. Wenn man ferner Dioxyaceton als Intermediärprodukt bisher nicht hat isolieren können, so dürfte das allerdings dadurch bedingt sein, daß die große Reaktionsfähigkeit dieses Körpers seinem Nachweis ein großes Hindernis entgegenstellt.

Nach neueren Untersuchungen CAMPBELLS² ist nur die Leber imstande, Dioxyaceton in Zucker umzuwandeln. Die übrigen Gewebe können es nicht verwerten. Auch die Insulinhypoglykämie vermag es am evisezierten Tiere nicht zu beseitigen, was ebenfalls dafür spricht, daß im Muskel Dioxyaceton nicht zu Zucker synthetisiert wird. In Übereinstimmung mit den Durchblutungsversuchen EMBDENS könnte man daraus schließen, daß, wenn auch nicht im übrigen Körper, so doch in der Leber Dioxyaceton als Zwischenprodukt des Kohlenhydratstoffwechsels auftritt.

NEUBERG und seine Mitarbeiter haben in einer Reihe von Arbeiten zu begründen versucht, daß *Methylglyoxal* die erste Abbaustufe der Hexosen sei.

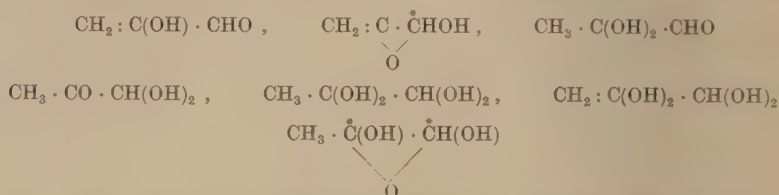
Schon 1907 hat WOHL³ die Annahme eines Zuckerzerfalls in das außerordentlich reaktionsfähige Methylglyoxal vertreten. NEUBERG hat dies experimentell erweisen können. Wenn es später auch anfangs nicht möglich war, Methylglyoxal als intermediäres Produkt zu isolieren, so ließen sich doch unter Zugrundelegen

¹ ISAAC u. ADLER: Klin. Wschr. S. 1208 (1924).

² CAMPBELL u. MARKOWITZ: Arch. J. Physiol. **80** (Mai 1927). — CAMPBELL u. HARRISON: *Ebenso* **68** Juni 1926. — CAMPBELL: *Ebenso* **67** Januar 1926. — CAMPBELL u. MARKOWITZ: J. clin. Invest., **4**, April 1927.

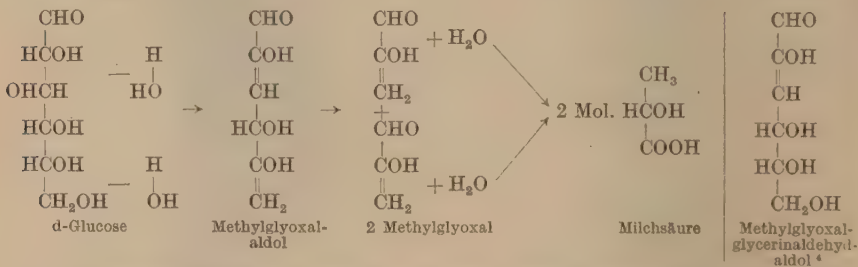
³ WOHL: Biochem. Z. **5**, 45 (1907).

seines Auftretens als Zwischenstufe sämtliche aus dem Zucker entstehenden Gärprodukte daraus ableiten, und bei künstlicher Modifikation des Gärablaufs gibt auch diese Annahme eine befriedigende Erklärung der auftretenden Reaktionsverschiebungen (s. S. 497). — Zwar vergärt Hefe Methylglyoxal fast nie; doch ist anzunehmen, daß der im Experiment zugesetzte Stoff nicht der intermediär gebildeten Substanz entspricht, zumal man sich von dem Methylglyoxal zahlreiche strukturverwandte Enol- und Hydratformen vorstellen kann¹.

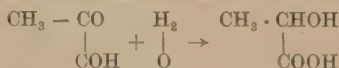


Für den Organismus am wahrscheinlichsten ist wohl das Auftreten der Keton-aldehydstruktur zu erachten.

Nach NEUBERG wäre vorstellbar, daß durch Aldoldepolymerisation aus der Hexose zuerst sich eine Triose bildet. Die Bedenken gegen die Annahme, daß eine Triose intermediär auftritt, sind oben schon dargelegt worden. Daher hielt NEUBERG die Aufspaltung auf dem Wege über Methylglyoxalaldol für wahrscheinlicher, aus dem sich weiterhin durch Abspaltung von zwei H_2O das Methylglyoxal bildet². Auch in vitro war es schon gelungen, Zucker in Methylglyoxal überzuführen³.



An dem Methylglyoxal können sehr leicht Oxydoreduktionen, Umlagerungen und Polymerisationen bzw. Kondensationen stattfinden. Man hat Brenztraubensäure und Glycerin (letzteres als ein Hydrat des Acetals), als Produkte CANNIZAROScher Reaktionen am Methylglyoxal, aus dem Gärgemisch isolieren und identifizieren können, und es war möglich, bei Verschiebungen des Gärablaufs diese Stoffe in den theoretisch erwarteten Mengen annähernd aufzufinden (2. und 3. Gärgleichung). NEUBERG hat schließlich ein Ferment aufgefunden, welches in Leber und Muskeln das Methylglyoxal in die d-l- und l-Form der Milchsäure umlagert.



¹ PRINGSHEIM: S. 222. Zitiert auf S. 486.

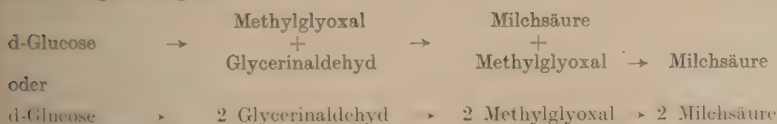
² Nach PRINGSHEIM: Zitiert auf S. 486. — NEUBERG: Zuckerumsatz. Zitiert auf S. 488.

³ Lit. s. GOTTSCHALK: Kohlehydratumsatz in tier. Zellen. 1925. S. 25. — Klin. Wschr. 1925, 2456.

⁴ Der analog zu verstehende Abbau des ebenfalls denkbaren Methylglyoxalglyceraldehydaldols führt über 1 Methylglyoxal + 1 Glyceraldehyd zu 2 Milchsäure, indem letztere sich auch über Methylglyoxal umlagert.

Unter geeigneten Versuchsbedingungen setzte sich bis 76% der theoretisch erwarteten Ausbeute in Milchsäure um. Man nannte dieses Ferment *Ketoaldehyd-
alase*¹. Auch DAKIN und DUDLEY² haben gleichzeitig diese Feststellung gemacht. Sie fanden ein Ferment, das sie Glyoxalase nannten, welches Glyoxal leicht in Milchsäure umlagert. Dieses Aldehyd-mutierende Ferment haben LEVENE und MEYER³ in fast allen Geweben nachweisen können. Auch andere Ketoaldehyde kann es dismutieren, so z. B. Phenylglyoxal in Phenylglyoxylsäure und l-Mandelsäure⁴. In Tierversuchen erhält man aus verfüttertem Methylglyoxal ca. 80% Extraglycose. Da auch reines l-Alanin zu Dextrosebildung führt, so kann der Weg nicht über Milchsäure, sondern nur über eine nicht asymmetrische Substanz, also wahrscheinlich Methylglyoxal, zu Dextrose führen. — Und schließlich wurde Methylglyoxal chemisch durch Abfangsverfahren bei der Hefegärung isoliert und als solches identifiziert⁵; die Richtigkeit dieser Untersuchungen wird freilich noch bestritten.

Betrachtet man als wesentliches Element der EMBDENSchen Theorie das Auftreten des Glycerinaldehyds, so erscheint es — wie DAKIN und später GOTTSCHALK dargelegt haben — nicht unmöglich, den Theorien NEUBERGS und EMBDENS eine gemeinsame Formulierung zu geben. Bestehen doch, wie schon angedeutet, recht nahe Beziehungen zwischen Methylglyoxal und Glycerinaldehyd⁶; letzterer lagert sich schon leicht in alkalischer Lösung auch in vitro zu Methylglyoxal um. Unter Annahme eines Auftretens beider Substanzen wäre der Zuckerabbau auf folgenden zwei Wegen möglich⁷:



Nach EMBDENS Auffassung geht optisch aktiver Glycerinaldehyd im Tierkörper unter Erhaltung der asymmetrischen Natur seines C-Atoms in Milchsäure über: eine derartige Verarbeitung von optisch aktivem Glycerinaldehyd unter Erhaltung seiner sterischen Anordnung ist bei der synthetischen Umwandlung von Glycerinaldehyd nachgewiesen, da die Erhaltung der in der Natur nicht vorkommenden optischen Form des Glycerinaldehyds sich bei Leberdurchblutung durch Umwandlung von dl-Glycerinaldehyd in d-Sorbose unmittelbar nachweisen läßt (s. S. 517).

Noch eine andere Theorie, die den Abbau der Hexosen zu Milchsäure erklären soll, sei kurz erwähnt. PARNAS und BAER⁸ haben auf Grund sehr ausgedehnter Durchströmungsversuche an der Schildkrötenleber untersucht, welche Substanzen zuckerbildend wirken und welche nicht. Glykogenanreicherung fand nur statt durch Glykolaldehyd⁹, Glycerinsäure¹⁰, Glykolaldehyddicarbonsäure¹¹ und (nur wenig) durch Milchsäure, während Brenztraubensäure¹², α -Oxybuttersäure¹³, Glykolsäure¹⁴, Glyoxylsäure¹⁵ und andere nicht zuckerbildend wirkten. Die Hundeleber vermag ebenfalls aus Glykolaldehyd wenigstens Zucker, jedoch kein Glykogen zu bilden. PARNAS und BAER faßten die Glykolyse als reversiblen

¹ NEUBERG: Biochem. Z. **49**, 502 (1913); **51**, 484 (1913).

² DAKIN u. DUDLEY: J. of biol. Chem. **15**, 127 (1913).

³ LEVENE u. MEYER: J. of biol. Chem. **14**, 551 (1913).

⁴ DAKIN u. DUDLEY: J. of biol. Chem. **18**, 29 (1914).

⁵ Lit. s. NEUBERG: Zuckerumsatz. Zitiert auf S. 488. Auch KOSTYTSCHEW: Hoppe-Seylers Z. **168** (1927).

⁶ WOHL: Biochem. Z. **5**, 56 (1907). NEUBERG: Biochem. Z. **187** (1927); **191** (1927).

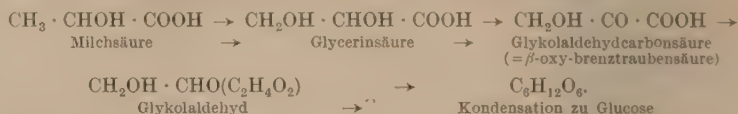
⁷ Nach GOTTSCHALK: Zitiert auf S. 490.

⁸ PARNAS u. BAER: Biochem. Z. **41** (1912). ⁹ $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CHO}$.

¹⁰ $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$. ¹¹ $\text{COOH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$. ¹² $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$.

¹³ $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$. ¹⁴ $\text{COOH} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$. ¹⁵ $\text{COOH} \cdot \text{CHO}$.

Prozeß auf, in dem unter Oxydation des 3. Teiles der gebildeten Milchsäure die übrigen zwei Drittel zu Glucose resynthetisiert würden. Der Weg des Abbaues und Aufbaues führt nach ihrer Vorstellung über eine Substanz mit zwei Kohlenstoffatome:



Der ganze Prozeß verlaufe exotherm. Ist schon der geschilderte Weg, chemisch betrachtet, heute nicht mehr sehr wahrscheinlich, so haben die später zu erörternden Untersuchungen MEYERHOFS über den Oxydationsquotienten der Milchsäure auch die energetischen Berechnungen überholt, da ein größerer Anteil zu Glucose resynthetisiert werden kann als PARNASS und BAER angegeben haben.

c) Die Milchsäure; ihre Rolle bei Zuckerabbau und -synthese¹.

Wir haben den Zuckerzerfall in einen Körper der 3-C-Atomreihe dargelegt. An einem unmittelbar bei der Halbierung des Moleküls entstehenden, sehr reaktionsfähigen Körper, der wohl aller Wahrscheinlichkeit nach dem Methylglyoxal entspricht, findet der weitere Abbau statt. Durch den Nachweis des Fermentes, welches das Methylglyoxal fast quantitativ in Milchsäure umlagert, ist es heute möglich, die Milchsäure, die das zuerst bekannt gewordene Zuckerspaltprodukt ist, in ihrer Stellung in der Stufenreihe der Abbauprodukte richtig zu verstehen. Man betrachtet sie neuerdings als Stabilisationsprodukt auf der 3-C-Stufe, während — wie schon an anderer Stelle betont worden ist — der weitere Abbau unmittelbar am Methylglyoxal angreift. Im folgenden soll die Bedeutung der Milchsäure unter einigen bisher noch nicht erörterten Gesichtspunkten dargestellt werden. Zunächst seien einige historische Bemerkungen vorausgeschickt.

In saurer Milch hat SCHEELE im Jahre 1780 die Milchsäure entdeckt. PASTEUR hat 1857 ihre Herkunft aus dem Milchzucker erkannt. Schon vorher hatte LIEBIG sie auch in dem Muskelsaft als Zinklactat identifiziert (1840), nachdem bereits BERZELIUS ihr Vorhandensein vermutet hatte. Obwohl späterhin verschiedene Forscher die Bedingungen, unter denen diese Säure im Organismus auftritt, klarzustellen versucht haben, bildete sich als erster CLAUDE BERNARD scharfe und noch heute gültige Vorstellungen. „Il y a un ferment lactique qui détruit rapidement le sucre. Ce ferment lactique se rencontre dans le sang, dans les muscles, dans le foie lui-même. J'ai reconnu autrefois cette fermentation lactique de la matière glycogène dans les muscles du fœtus où elle représente sans summum d'intensité.“ (Diabete 1877, S. 328.) Vor allem hat er das Verdienst, zuerst den fermentativen Charakter der Milchsäurespaltung erkannt zu haben. Den schließlichen Beweis, daß KH die Vorstufe der Milchsäurebildung darstellt, erbrachte erst EMBDEN mit seinen Mitarbeitern.

Bei Durchblutung der glykogenreichen Leber findet eine gewaltige Steigerung der Milchsäurebildung statt, während bei der Durchströmung glykogenfreier Lebern Milchsäurebildung ausbleibt; die gegen Ende der Versuche gefundene Säuremenge ist sogar kleiner als im Anfang². Auch bei Durchströmung der glykogenfreien Leber läßt sich Auftreten von Milchsäure erzielen, wenn dem Durchströmungsblute Traubenzucker oder Fruchtzucker zugesetzt wird. Bemerkenswerterweise ist die Milchsäurebildung aus Fructose ungleich stärker als aus Glucose³; Zahlreiche, mit anderen Methoden ausgeführte Arbeiten, bestätigten

¹ Lit. s. NEUBERG u. KOBEL: Über die Milchsäure in ihrer Bedeutung für die Chemie und Physiologie Z. angew. Chem. **38**, Nr 36, 761 (1925). — Viel Lit. auch bei FRIES: Verhalten der Milchsäure im menschlichen Blute. Biochem. Z. **35**, 368 (1911).

² EMBDEN u. F. KRAUS: Biochem. Z. **45** (1912).

³ EMBDEN, F. KRAUS u. S. OPPENHEIMER: Biochem. Z. **45** (1912).

und erweiterten diese Ergebnisse. So konnte weiterhin gezeigt werden, daß bei kurzdauerndem Stehen von lebensfrischem Blute eine Vermehrung der in ihm transformierten Milchsäure auf Kosten seines Traubenzuckergehaltes stattfindet, daß also die von R. LÉPINE zuerst beschriebene „Glykolyse im Blute“ nichts anderes ist als Abbau von Traubenzucker zu Milchsäure¹. Ferner wurde nachgewiesen, daß die Milchsäurebildung beim Stehen des Blutes durch die Einwirkung der Leukoocyten bzw. der roten Blutkörperchen auf den Traubenzucker erfolgte². Auch im sterilen Brei von Organen wurde Milchsäure nachgewiesen³, und postmortal zerfällt Zucker und Glykogen sämtlicher Organe schnell in Milchsäure. Der Mechanismus und das Fermentsystem der Glykolyse sind bereits erörtert worden. Es mag noch erwähnt werden, daß α -Glucose leichter als α - β -Glucose, diese leichter als reine β -Glucose vergärt bzw. glykolytisch wird⁴. Die Milchsäure entsteht in größtem Ausmaße im Muskel und dient dort einer *spezifischen Leistung*. Es kann hier indes nicht erörtert werden, welche physikochemische Folgen dieser Vorgang besitzt, in dem man den wesentlichsten energieliefernden Prozeß bei der Muskelkontraktion sieht; fernerhin auch nicht, welchem Zeitmoment der Muskelkontraktion diese Spaltungsphase entspricht und wie wir uns die Wirkungsart der Spaltprodukte auf die Muskelfunktion vorzustellen haben. Die physikalischen Konstanten der verschiedenen Ester, die Tatsache, daß sie einen höheren Dissoziationsgrad als Phosphorsäure besitzen und der Einfluß der Esterspaltung in Milchsäure auf das pH und die Quellungsverhältnisse des Sarkoplasma und der Fibrillen ist von EMBDEN und MEYERHOF eingehend erörtert worden. Dazu treten mit den KH-Estern noch andere Substanzen in Wechselwirkung, wie z. B. andere Phosphatester, die mit dem KH-Stoffwechsel keine unmittelbare Verknüpfung besitzen. — Gerade über die zeitliche Einordnung in die Arbeits- oder Erholungsphase besteht zur Zeit noch eine Kontroverse, indem MEYERHOF und HILL die Milchsäurebildung als den energieliefernden Prozeß ausschließlich in die Kontraktionsphase verlegen, basierend auf der Übereinstimmung chemischer und thermodynamischer Erwägungen, während EMBDEN einen Teil der Energie, die bei der Spaltung der Milchsäure frei wird, in der Zeit nach der Kontraktion entstehen läßt⁵.

Weiterhin ist Milchsäure infolge ihrer verlangsamten Reaktionsfähigkeit, vor allem gegenüber Sauerstoff, im Vergleich zu den anderen Produkten der 3.C-Reihe auch *Transportform* im Blute auf dem Wege von den Bildungsstätten, d. h. vor allem von der Muskulatur zur Leber, wo ihre Resynthese über Methylglyoxal zu Dextrose wieder stattfindet. Es ist zwar noch nicht gelungen, eine Umkehr der Reaktionsrichtung der Ketoaldehydmutase in vitro zu erzielen; doch ist dies kaum als Einschränkung dieser Auffassung zu betrachten, zumal man aus reaktionskinetischen Erwägungen (s. u.) die Rückverwandlung der Milchsäure in das Methylglyoxal fordern muß. Die Resynthese von Milchsäure zu KH geht mit einer Verbrennung von KH zwangsläufig einher, da die oxydative Phase die zur Synthese erforderliche Energie liefert. Bei Erörterung dieser Frage schreibt MEYERHOF: „Falls der Zucker selbst in Koppelung mit der Rückverwandlung der Milchsäure verbrennt, konnte man annehmen, daß als gemeinsames Molekül

¹ FRIES, K., B. KRASKE u. K. KONDO: Biochem. Z. **43** (1912).

² SESSÉ, A.: Aseptische Glykolyse. Arch. internat. Physiol. **11**, 154 (1911). — LEVENT, P. A. u. MEYER: J. of Biol. Chem. **14**, 149 (1913). — NOORDEN, K. H. v.: Biochem. Z. **45**, 24 (1912).

³ MAGNUS-LEVY, A.: Hofmeisters Beitr. **2**, 261 (1904).

⁴ PRINGSHEIM: Biochem. Z. **108** (1927). — LAQUER, Zitiert auf S. 484.

⁵ MEYERHOF u. EMBDEN: Düssels Handb. **81** (zusammenfassende Arbeiten über Muskelphysiologie. — MEYERHOF: Klin. Wschr. 1927. — EMBDEN: Klin. Wschr. 1927. — EMBDEN, LEVINSKY u. HENTSCHEL: Hoppe-Seylers Z. **165** (1927); **176**, 231 (1928).

der gekoppelten Reaktion, das nach der Theorie der gekoppelten Reaktionen von OSTWALD gefordert wird, Methylglyoxal figuriert und dann sowohl bei der Rückverwandlung der Milchsäure in KH wie bei der Oxydation des KH auftreten könnte¹. — Fernerhin ist schon dargelegt worden, in wie hohem Maße das Methylglyoxal im Experiment zuckerbildend zu wirken vermag. — Die Auffassung von der verhältnismäßig langsamen Verwertung der Milchsäure in anderen Organen als der Leber wird noch durch weitere Versuche gestützt².

ISAAC und ADLER³ haben gezeigt, daß Verfütterung von stark Milchsäure bildenden Stoffen wie Dioxyaceton einen deutlichen Anstieg des Urin- und Blutspiegels der Milchsäure hervorrufen. Bei Leberkrankheiten⁴ und phosphorvergifteter Leber kann dies zu sehr hohen Werten führen.

Nach den Untersuchungen am isolierten Muskel (MEYERHOF) gewinnt man ebenfalls den Eindruck, daß eine relativ langsame Verwertung der Milchsäure erfolgt, während man weiß, daß die gesunde Leber eine Verarbeitung der Milchsäure in größeren Quantitäten und wohl auch in kürzeren Zeiträumen als der Muskel bewerkstelligen kann. Schon EMBDEN hat früh darauf hingewiesen, und zahlreiche spätere Versuche machen es sehr wahrscheinlich, daß die im Muskel des Tieres oft in großen Quantitäten und fast explosiv gebildete Milchsäure beim intakten Tier zu einem erheblichen Teil nicht dort, sondern in der Leber zu Zucker zurückverwandelt wird⁵. Vor allem beweisend waren die Versuche von MANN und MAGATH⁶, die bei leberexstirpierten Tieren weder eine Umwandlung der intravenös verabfolgten Milchsäure zu Zucker noch eine Verbrennung der Milchsäure feststellen konnten, während bei leberhaltigen Tieren sich ein schnelles Absinken des Blutmilchsäurespiegels feststellen läßt. Auch die überlebende Schildkrötenleber vermag aus der durchströmenden Milchsäure Glykogen aufzubauen; desgl. die Hundeleber (s. S. 515). — In gleichem Sinne wie nach Leberausschaltung verhält sich, wie gesagt, ein phosphorvergiftetes Tier; die Zuckersynthese kann hierbei so stark darniederliegen, daß es bei dauernder Milchsäureausscheidung bis zu einem Verschwinden des Blutzuckers kommen kann. (FRANK und ISAAC)⁷. Möglicherweise findet auch ein Teil der Resynthese in der ruhenden Muskulatur statt. (BARR und HIMWICH)⁸. Doch ist vielleicht das Verschwinden von Milchsäure im ruhenden Muskel nur ein Speichervorgang zwecks späterer Abgabe an die Leber (JOST und JANSSEN)⁹.

Wenn größere Atmungssteigerung und Zuckersynthese im Muskel oder in der Leber durch Brenztraubensäure als durch Milchsäure stattfindet, so kann es sich um eine ähnliche Aktivierungswirkung handeln wie sie M. OPPENHEIMER¹⁰ und später NEUBERG bei der Hefegärung beschrieben haben. Auch daß, wie ISAAC¹¹ zeigte, in der phosphorvergifteten Leber Dioxyaceton in Zucker umgewandelt wird, während dies bei der Milchsäure nicht der Fall ist, spricht dafür, daß die Umwandlung der Milchsäure in Triose, die mit starkem Energieverbrauch

¹ MEYERHOF: Dieses Handb. 8 I, 490.

² EMBDEN u. v. NOORDEN: Zbl. Physiol. u. Path. d. Stoffwechsels 1906 I, 1. — EMBDEN: Ther. Mh. 23, 315 (1918).

³ ISAAC u. ADLER: Klin. Wschr., 3, 1208 (1924).

⁴ ADLER, A. u. LANGE: Milchsäuregehalt des Blutes bei Leberkrankheiten. (Lit.) Dtsch. Arch. klin. Med. 157, 3/4, (1927). — NOAH, G.: Klin. Wschr. 1927, Nr 31.

⁵ JANSSEN u. JOST: Wiederaufbau des KH im Warmblütermuskel. Hoppe-Seylers Z. 148, 41 (1925). (Lit.)

⁶ MANN u. MAGATH: Erg. Physiol. 23 (1924).

⁷ FRANK u. ISAAC: Arch. f. exper. Path. 64 (1911).

⁸ BARR u. HIMWICH: J. of biol. Chem. 55, 525 (1923).

⁹ JANSSEN u. JOST: Hoppe-Seylers Z. 148, 41 (1925).

¹⁰ OPPENHEIMER: Biochem. Z. 55 (1912).

¹¹ ISAAC: Hoppe-Seylers Z. 100 (1917).

verbunden ist, der am leichtesten zu schädigende Teil der Zuckersynthese aus Milchsäure ist.

Im ganzen ergibt sich aus diesen Darlegungen, daß die Leber im Verhältnis zum Muskel in höherem Maße zu Umlagerungen der KH sowohl auf der 3-C- wie auf der 6-C-Stufe befähigt ist, und außerdem auch die bevorzugtere Stätte der Glykogensynthese aus den verschiedenartigen KH darstellt, während die Fähigkeit zur Glykolyse und Oxydation der Dextrose selbst gleichmäßiger in verschiedenen Organsystemen sich vorfindet. In dem quantitativen Verhältnis der Glykolyse und Atmung bestehen jedoch außerordentliche Verschiedenheiten, je nach Alter und Art des Gewebes. Hierauf wird in einem späteren Kapitel noch genauer zurückzukommen sein. (S. 528 ff.)

Als der empfindlichste Teil des Fermentsystems erscheint die Umwandlung der Milchsäure in die reaktionsfähige Form der 3-C-Stufe, die in höherem Maße von der Leber als von der Muskulatur geleistet wird und welche die Vorbedingung der Resynthese der Milchsäure zu Zucker darstellt.

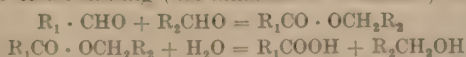
Die Umlagerungs- und Syntheseprozesse erscheinen als eine differenziertere Funktion und sind vorwiegend in der Leberzelle lokalisiert, während die Glykolyse in reinen Enzymlösungen möglich ist.

4. Der Abbau auf der C₃-Stufe (Abbau des Methylglyoxals).

Daß Substanzen der 3-C-Reihe, Triose, Milchsäure und Methylglyoxal als erste Zerfallsprodukte des Zuckers in gleicher Weise im tierischen Organismus und bei der Hefegärung auftreten, ergab sich mit größter Wahrscheinlichkeit aus den Darlegungen der vorigen Abschnitte. Wir werden sehen, daß die Analogie der Abbauprozesse auch auf den folgenden Stufen sich weiterführen läßt und daß im tierischen Körper gleichfalls alle bei der Gärung auftretenden Stoffe auffindbar sind, wenn auch vielfach in nur geringen Mengen: so Äthylalkohol, Glycerin, Brenztraubensäure, Acetaldehyd und Essigsäure. Die nächste Aufgabe wird daher die Erläuterung der enzymatischen Vorgänge sein, die zum weiteren Abbau führen. Die Darstellung dieser Spaltungsprozesse ist im wesentlichen durch die Untersuchungen an der Hefe begründet worden, da die Prozesse, die ohne das Zutreten des Luftsauerstoffes ablaufen, sich hier weiter und besser verfolgen lassen als am Muskel oder anderen Organen, bei denen vorwiegend Milchsäure die Endphase des anaeroben Abbaues darstellt. Die Erörterung des oxybiontischen Abbaues, d. h. des Abbaues unter Eintreten von Luftsauerstoff in die Reaktionen, führt uns dann wieder zu den Untersuchungen am tierischen Gewebe.

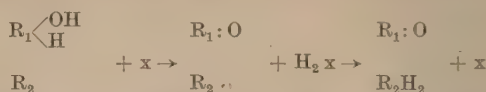
a) Der Mechanismus der gekoppelten Oxydoreduktionen¹.

Die bisher besprochenen Abbauvorgänge bis zur Milchsäurestufe stellten reine Spaltungen dar, die teils mit Wasseranlagerung, teils unter Wasserabspaltung aus dem in Reaktion getretenen Molekül stattfanden. Sie führten aber nicht zu einer Veränderung seiner Oxydationsstufe. Die nun zu erörternden Prozesse verändern das Molekül in diesem Sinne. Wenn, wie bei der alkoholischen Gärung, der Luftsauerstoff keine Rolle spielt, so findet die Abwandlung der Oxydationsstufe auf dem Wege der Dismutation im Sinne CANNIZAROSCHER Reaktionen (gekoppelte Oxydation und Reduktion) statt, die zwischen gleichen oder auch verschiedenen Molekülen sich abspielen kann und im Endergebnis einer Aufteilung des Wassers in H₂ und O entspricht. Den Mechanismus derselben kann man sich auf dem Wege der Esterbildung (bei alkalischer Reaktion) vorstellen:



¹ Genanntes, auch LILJES, OPPENHEIMER: Die Fermente 1927 — Lehrbuch der Enzyme 1927.

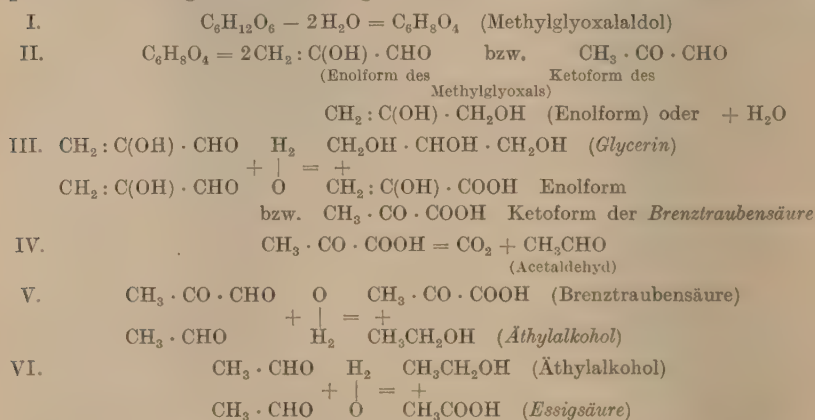
oder auf dem Wege der Hydratisierung mit nachfolgender Dehydrierung im Sinne der WIELANDSchen Theorie der Wasserstoffaktivierung:



(wobei x die Wasserstoffaktivierung, evtl. durch einen Katalysator, bedeutet). In diesem Falle ist auch die Brücke zwischen oxydativem und anoxybiontischem Abbau geschlagen, indem wir uns vorstellen können, daß beim oxydativen Abbau der aktivierte Luftsauerstoff als Acceptor (R_2) den Wasserstoff an sich zieht. Es kommt dann nur zu den Oxydations- bzw. Dehydrierungsprodukten am Kohlenstoff und zu Wasser, nicht aber zu den Hydrierungsprodukten organischer Acceptoren, also etwa zu Alkohol. — Da die Acetaldehydbildung in Muskel und Leber durch HCN verhindert werden kann¹, müssen wir annehmen, daß im tierischen Organismus für den Endabbau die Dismutation zu reduktionsfähigen organischen Stoffen in ihrer Bedeutung zurücktritt und als Wasserstoffacceptor im Sinne der WARBURGSchen Atmungstheorie vor allem der durch Gewebseisen aktivierte Luftsauerstoff in Frage kommt².

b) Die drei Formen der alkoholischen Gärung.

Die Bildungsweise der weiteren Spaltungs- und Dismutationsprodukte während des Reaktionsverlaufs der alkoholischen Gärung ist durch die Forschungen von HARDEN³ und YOUNG und die NEUBERGschen⁴ Untersuchungen fast restlos geklärt worden. Demnach läßt sich heute die Entwicklung der gesamten Gärprodukte aus folgenden Gleichungen ableiten⁵.



Als wichtigste Produkte, die intermediär bei der Gärung sich bilden, sind somit Brenztraubensäure und Acetaldehyd zu betrachten. Es war NEUBERG zuerst gelungen, in der Brenztraubensäure eine durch alle Heferassen und Trockenhefen gleichmäßig gut vergärbare Substanz zu finden; andere Carbonsäuren erwiesen sich nicht dazu imstande. Damit war das große Problem, wie die CO_2 -

¹ GOTTSCHALK: Biochem. Z. **146**, 512 (1924).

² WARBURG: Biochem. Z. **152**, 479 (1924).

³ HARDEN: Alcoholic fermentation. London 1923.

⁴ NEUBERG: KH-Umsatz in pflanzlichen Zellen. Handb. d. Biochemie **2** (1925). (Lit.)

⁵ PRINGSHEIM: Zuckerchemie **1925**, 218ff.

Bildung zu erklären sei, erst einer Lösung zugänglich; denn er fand jetzt ein Ferment, das aus der Carbonsäure (CO_2) freimacht, unter Bildung von Acetaldehyd, $\text{C}_2\text{H}_5\text{CO} \cdot \text{COOH} \rightarrow \text{C}_2\text{H}_5\text{CHO} \cdot \text{CO}_2$. Man hat auch den Acetaldehyd ebenso wie die Brenztraubensäure¹ chemisch identifiziert; auch Glycerin ist schon lange bekannt. Qualitativ ist damit das Auftreten dieser Zwischenstufen sichergestellt. Den genaueren Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung brachte die oben dargelegte Übereinstimmung der quantitativen Resultate bei den Untersuchungen über die zweite und dritte Gärgleichung mit den theoretisch zu erwartenden Ergebnissen; das dabei zugrunde liegende Prinzip ist, durch künstliche Eingriffe das Reaktionsgleichgewicht zu einem anderen Endgleichgewichte zu verschieben.

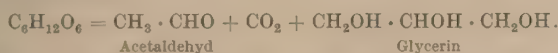
Es kann hier nur auf das Grundsätzliche dieser Reaktionen eingegangen werden. Man denkt sich heute, daß wenn einmal Acetaldehyd gebildet ist, je ein Mol Acetaldehyd mit einem Mol Methylglyoxal sofort reagiert, so daß die Reaktionen dann weiterhin nach dem Schema I - II - V - IV verlaufen (*erste Form* der alkoholischen Gärung),



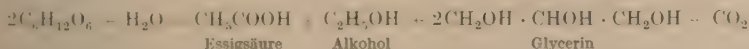
ohne daß durch die Dismutation im Sinne der Gleichung III eine weitere Glycerinbildung jetzt stattfinden müßte, da sich die für den Abbau notwendige Brenztraubensäure ja auch nach Gleichung V bildet. Diese Form des Gärablaufs stellt die gewöhnliche und spontan verlaufende Form der Hefegärung vor.

Das Glycerin scheint als konstante Durchgangsstufe bei der Hefegärung aufzutreten. Es vergärt auch *in vitro* in Gemeinschaft mit Brenztraubensäure zu Alkohol, doch ließ es sich nur zu ca. 3% der vergorenen Zuckermenge aus dem Gärgemisch isolieren.

Ein Beweis für die dargelegte Auffassung des Reaktionsablaufs bei der normalen Gärung ist die Tatsache, daß, falls man den Acetaldehyd durch Bisulfit abfängt, durch Gleichgewichtsverschiebung statt dem zu erwartenden Alkohol in dem entsprechenden Verhältnis Glycerin sich mehr bildet, da nun das Methylglyoxal als Acceptor für den entsprechenden Wasserstoff fungiert². Die Gleichung dieses *zweiten* Gärschemas ist



Im gleichen Sinne spricht die *dritte Form* der Vergärung³, die dadurch zustande kommt, daß durch künstliche Alkalisierung eine Dismutation unter 2 Molekülen Acetaldehyd begünstigt wird, welche zur Bildung von Essigsäure und einer dieser stabilisierten Oxydationsstufe entsprechenden Menge Glycerin führt: Phasenfolge: I—II—III—IV—VI⁴.



Diese genauen Untersuchungen gelten freilich nur für die Hefegärung. Quantitative Untersuchungen am tierischen Substrat existieren in gleicher Genauigkeit nicht. Eine den Gärgleichungen analoge Reaktionsfolge des Abbaues läßt sich wohl vermuten, doch war sie bisher noch nicht experimentell zu beweisen.

c) Die Brenztraubensäure.

Das Auftreten von Brenztraubensäure im Tierorganismus ist aus oben dargelegten Gründen (S. 496) sehr wahrscheinlich; doch ist sie dort noch nie aufge-

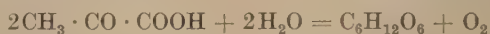
¹ KOSTYTSCHEW: Hoppe-Seylers Z. **168** (1927). NEUBERG: Biochem. Z. **187** (1927).

² NEUBERG u. REINFURTH: Biochem. Z. **52**, 167 (1919).

³ NEUBERG u. FÄRBER: Biochem. Z. **78**, 238 (1917).

⁴ NEUBERG u. HIRZEL: Biochem. Z. **96**, 175 (1919). NEUBERG u. URSUM: Biochem. Z. **110**, 193 (1920).

funden worden. Vielleicht beruht das negative Resultat auf ihrer leichten Verwertbarkeit unter Umwandlung in andere Stoffe¹. Ihre Beziehungen zum KH-Stoffwechsel des Tieres interessierten bisher vor allem wegen ihrer Eignung zur Zuckersynthese. Zwar vermag die Schildkrötenleber aus ihr kein Glykogen zu bilden², und in der Warmblüterleber gibt sie nicht immer Anlaß zur Zuckerbildung³. Doch tritt am gesamten Tier nach peroraler Verabfolgung Hyperglykämie und Ausscheidung von Zucker auf⁴. Bei Hungertieren sah man Neubildung von Leberglykogen^{5,6} und außerordentlich hohe Hyperglykämie. Nach Verfütterung von Brenztraubensäure wird eine starke Vermehrung der Milchsäureausscheidung im Urin beobachtet (d-l-Milchsäure). Die überlebende Hundeleber kann aus Brenztraubensäure ebenfalls Milchsäure bilden⁷. — Die Verwertung der Brenztraubensäure ist auch von MEYERHOF genauer untersucht worden⁸. Entsprechend ihrer Reduktion bei der Zuckerbildung aus ihr fand er die CO₂-Abgabe größer als Sauerstoffaufnahme, wobei auch die an die intakte Muskelstruktur gebundene carboxylatische CO₂-Bildung zu berücksichtigen ist. Eine Zuckersynthese findet am isolierten Froschmuskel bei Erhaltung der Struktur nach der Gleichung:



statt. Eine andere denkbare Möglichkeit, der Weg über den Acetaldehyd, erscheint MEYERHOF unwahrscheinlicher. Es würde dem folgende Gleichung entsprechen:



Bei der Synthese der Brenztraubensäure zu Glykogen wird eine dem in der Säure mehr enthaltenen Sauerstoff entsprechende Energiemenge aufgewandt, diese ist der Energiemenge gleich, welche die gleiche Menge Sauerstoff bei der Verbrennung von Glykogen freimacht⁹. Hiermit rückt die Zuckersynthese aus Brenztraubensäure völlig in den Rahmen der Energetik, die für die KH-Synthese aus Milchsäure gilt. Als Wesen des hierbei sich vollziehenden Reduktionsprozesses nimmt MEYERHOF intermediäre Milchsäurebildung an. Somit verlief die Zuckersynthese aus der Brenztraubensäure schließlich doch über Methylglyoxal.

Bedeutungsvoll scheint die Synthese der Brenztraubensäure zu KH bei der *Umwandlung der Aminosäuren in Zucker* zu sein, worauf schon frühere Untersuchungen hinweisen. Wir wissen jetzt, daß die Leber eine Desamidierung vollziehen kann, bei der sich zuerst vermutlich die α -Ketosäure bildet, beim Abbau des Alanins also die Brenztraubensäure¹⁰.

Untersucht man die Gewebsatmung, so findet man an Leberschnitten, infolge der anaeroben Amoniakabspaltung aus zugesetztem Alanin, (fast nicht aber aus Glykokoll), eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches, die der Menge des gebildeten Desamidierungsproduktes entspricht. Dies gilt nicht für den Muskelversuch.

¹ TSCHERNORUTZKY: Biochem. Z. **43**, 486 (1912).

² PARNAS u. BAER: Biochem. Z. **41**, 386 (1912).

³ BARRENSCHEEN, BALDES u. SILBERSTEIN: Hoppe-Seylers Z. **91**, 251 (1914).

⁴ DAKIN u. JANNEY: J. of biol. Chem. **15**, 177 (1913). — MAYER, P.: Biochem. Z. **40**, 441.

⁵ MAYER, P.: Biochem. Z. **40**, 441; **49**, 486; **55**, 1.

⁶ MAYER, P.: Biochem. Z. **49**, 486.

⁷ EMBDEN u. OPPENHEIMER: Biochem. Z. **55**, 339 (1913).

⁸ MEYERHOF: Synthese der KH im Muskel. Biochem. Z. **151** (1925).

⁹ MEYERHOF: l. c.

¹⁰ EMBDEN u. OPPENHEIMER: Biochem. Z. **55**, 339 (1913).

Daher erscheint nur die Leber befähigt, über das Desamidierungsprodukt KH zu bilden. Von den KH-Produkten dieser Abbaustufe (C_3) verdrängen im Experiment nur Milchsäure und Brenztraubensäure das Eiweiß aus der Verbrennung. Dies ist aus der Herabminderung der Ammoniakabspaltung in Leberschnitten durch Zusatz von Glucose, Milchsäure oder Brenztraubensäure auch in vitro nachzuweisen.

Auch am Hungerphlorrhizintier ergab sich mit Alanin starke Bildung von Extraglucose (bis 90%). Am pankreaslosen Tier findet man nach Verfütterung von Alanin starke Zuckerbildung¹. Die Zuckerbildung aus linksdrehendem Alanin zeigt, daß diese über eine optisch inaktive Zwischenstufe erfolgt, was mit der herrschenden Anschauung der oxydativen Desaminierung der α -Aminosäuren über α -Ketosauren aufs beste übereinstimmt. Dementsprechend kann sich aus Brenztraubensäure bei der Leberdurchblutung d-Milchsäure und unter Umkehrung des eben besprochenen Prozesses auch d-Alanin bilden (EMBDEN und OPPENHEIMER²).

Somit steht die Brenztraubensäure auf der Grenze von KH- und Eiweißstoffwechsel, indem sie einerseits aus den Eiweißbestandteilen sich zu bilden vermag oder selbst zu Aminosäuren aufgebaut werden kann; andererseits als obligates Zuckerabbauprodukt in nennenswertem Maße auch KH-bildend wirkt, und im Verbrennungsprozeß im Experiment für die Verbrennung von Eiweißstoffen eintreten kann.

Fernerhin läßt sich zwischen Fett- und KH-Stoffwechsel eine Brücke schlagen, die über die Brenztraubensäure und deren Decarboxylierungsprodukt, den Acetaldehyd, führt. Aus diesem Grunde soll die Beziehung zwischen Fett und KH erst am Ende des Kapitels über den Acetaldehyd erörtert werden.

d) Der Acetaldehyd. Die Zuckerbildung aus Fettsäuren.

Die Brenztraubensäure ist, wie Versuche zur alkoholischen Gärung der Brenztraubensäure ergeben haben, von der Hefezelle noch in recht hohen Konzentrationen in Alkohol und Kohlensäure zerlegbar³, ja unter besonderen Bedingungen ist sie sogar schneller vergärbbar als Zucker. Auch hierdurch erweist sie sich als Zwischenprodukt beim Abbau der KH. — Für ihre Umwandlung bestehen zwei Möglichkeiten.

Da die α -Gruppe bereits vollständig oxydiert ist, so liegt einerseits wiederum die Möglichkeit einer Reduktion an dieser Stelle vor, die zu Milchsäure führen mußte. Dieser Weg, der freilich keinen Abbau bedeuten würde, sondern von der Keto- zur Oxyssäure führt, liegt bei der bakteriellen Milchsäuregärung wahrscheinlich vor, indem nach dem Methylglyoxal ebenfalls zuerst die Brenztraubensäure auftritt; diese ist auch hierbei isoliert worden⁴; und erst eine Wasserstoffanlagerung an die Brenztraubensäure kann dann zur Milchsäure führen. Ist die Abgabe des bei der Dismutation gebildeten Wasserstoffs an die Brenztraubensäure gehindert, so entwickelt er sich gasförmig. Die Analogie der alkoholischen mit der Milchsäure- und auch Buttersäuregärung wäre damit bis zu der gemeinsam durchlaufenen Stufe der Brenztraubensäure fortgeführt.

Diesem Mechanismus der Milchsäurebildung steht für gewöhnlich im tierischen Organismus derjenige durch Umlagerung aus Methylglyoxal gegenüber; doch hat man den Übergang von Brenztraubensäure in Milchsäure auch nach Verfütterung am ganzen Tier oder an der isolierten Leber beobachtet — ohne daß dieser Prozeß unbedingt über Zuckerbildung verlaufen muß.

¹ EMBDEN u. SALOMON: Hofmeisters Beitr. 5 (1904); 6 u. 7 (1906).

² EMBDEN u. OPPENHEIMER: Biochem. Z. 55 (1912).

³ NEUBERG: Biochem. Z. 187 (1927).

⁴ KOSTYTSCHEW: Hoppe-Seylers Z. 168 (1927).

Die andere Form der Umwandlung der Brenztraubensäure greift am endständigen C-Atom an und führt zu einer Verkürzung der Kohlenstoffkette unter Abspaltung der Carboxylgruppe als CO_2 . Dieser Vorgang, der ja keine Veränderung der Oxydationsstufe darstellt, ist auch anscheinend nicht an die Gegenwart von Sauerstoff gebunden. Doch wird auch im Sauerstoffstrom aus Brenztraubensäure durch Hefe reichlich Acetaldehyd gebildet¹. Bei der Vergärung der Brenztraubensäure, die etwa bis zu 77% erfolgt, hat man beinahe 100% der erwarteten Ausbeute an Acetaldehyd erhalten². — Im Tierorganismus, in den überlebenden Organen³ und in deren Trockenpräparaten kommt ein Ferment vor, welches Acetaldehyd aus brenztraubensaurem Natron auch unter Sauerstoffabschluß entstehen läßt⁴. Man nennt es das carboxylatische Ferment. Seine Entdeckung ist NEUBERG zu verdanken, wie auch die weiteren systematischen Untersuchungen vorwiegend aus seiner Schule stammen. Auf analoge α -Ketonsäuren kann das Ferment in gleichem Sinne einwirken. Da diese oft das erste Umwandlungsprodukt der α -Aminosäuren sind, so greift auch die Carboxylase indirekt in den Eiweißstoffwechsel ein. —

Im allgemeinen verläuft die Bildung von Acetaldehyd im Organismus aus Kohlehydrat obligat unter gleichzeitigem Sauerstoffverbrauch, da sich im Körper keine präformierte Brenztraubensäure findet und deren Bildung an die Anwesenheit von Sauerstoff gebunden ist.

Zur Acetaldehydbildung sind alle jene KH und KH-Abbaustufen fähig, die Brenztraubensäure liefern können. Fügt man zu Leber- oder Muskelbrei von Warmblütern Glykogen, Hexosediphosphorsäure, Hexosemonophosphorsäure, d-l-Glycerinaldehyd, Dioxyaceton, d-Fructose zu, so findet man stets eine Steigerung der Aldehydausbeute, während Fettsäuren, Glykokoll und auch Milchsäure unter diesen Bedingungen völlig wirkungslos sind. Nur Alanin fördert die Ausbeute. Auch Trockenpräparate aus Leber sind imstande, diesen an Sauerstoffverbrauch gebundenen Prozeß zu fördern⁵. (Vgl. Tabelle.)

Steigerung der Acetaldehydausbeute aus Leberbrei durch verschiedene Substanzen gegenüber nativem Leberbrei⁶.

Aethylalkohol	216%
Glykogen	170%
d-l-Glycerinaldehyd	110%
Hexosediphosphorsäure	82%
Hexosemonophosphorsäure	79%
Dioxyaceton	66%
Glykolaldehyd	60%
d-Fructose	50%
d-Glucose	38%
Mannit	35%
Glycerin	5%

Milchsäure hemmt!

Der Acetaldehyd ist durch ein Abfangverfahren mittels Calcium-bisulfit bei der Hefegärung und aus der Leber isoliert und chemisch identifiziert worden: quantitative Bestimmungen des umgesetzten Aldehyds erscheinen insofern nicht möglich, als der Acetaldehyd recht flüchtig ist, sich kaum aus der Zelle vollständig abfangen läßt und teilweise auch sich sehr schnell weiter verwandelt. Darum sind

¹ GOTTSCHALK: Biochem. Z. **140**, 348 (1923).

² NEUBERG: Handb. d. Biochemie **2**, 447 (1925).

³ NEUBERG: Ebenda.

⁴ GOTTSCHALK: Biochem. Z. **146**, 582 (1924).

⁵ NEUBERG u. GOTTSCHALK: Biochem. Z. **151**, 169 (1924).

⁶ NEUBERG u. GOTTSCHALK: Acetaldehyd im Zellstoffwechsel des Warmblüters. Biochem. Z. **146**, 164 (1924).

ähnlich exakte Zahlen wie bei der Milchsäurebildung, die ja kein Durchgangs- sondern ein Stabilisationsprodukt darstellt, nicht zu erwarten.

Immerhin kann man annehmen, daß fast die Hälfte des im Muskel verbrannten KH den Weg über Acetaldehyd nimmt¹. — Weiterhin ist bei der Gärung durch Bakterien (Coli, Ruhr usw.), Pilzarten, und bei der Aceton- und Essigsäuregärung als Durchgangsstufe Acetaldehyd festgestellt worden².

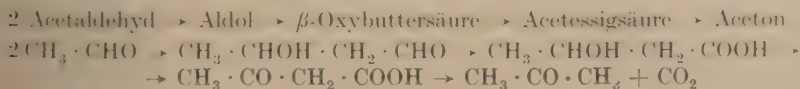
Mit dem Nachweis der Decarboxylierung tritt uns auch eine anaerobe Bildung von CO₂ entgegen. Die Hemmung der Acetaldehydbildung aus Glucose usw. in Leberbrei durch HCN würde dem nicht widersprechen, da hierdurch bereits die Brenztraubensäurebildung gehemmt sein könnte. Führt man auf streng anaerobem Wege den KH-Stoffwechsel über diese Stufe hinaus, so erhält man durch Dismutation zunächst Äthylalkohol. Am besten experimentell begründet erscheint der Abbau auf Basis einer Dismutation zwischen zwei Molekülen Acetaldehyd. Es läßt sich in fast allen lebenden Organen³, vornehmlich in der Leber, ein Ferment auffinden, welches aliphatische Aldehyde dismutiert. Man hat dies auch experimentell an den Aldehyden verschiedener Fettsäuren nachgewiesen. Es bilden sich entsprechende Mengen des zugehörigen Alkohols und der Säure. Das Ferment, die *Aldehydmutase*, weist somit keine spezielle Einstellung auf den Acetaldehyd auf, tritt aber in weitestem Maße an ihm als dem vorherrschenden Aldehyd im KH-Abbau in Aktion. Die Comutase dieser Dismutation soll identisch mit dem Coferment der Phosphorylierung sein⁴.

Für den tierischen Organismus ist zwar die Acetaldehyddismutation zu Alkohol und Essigsäure nicht entfernt in gleichem Grade sichergestellt wie bei der dritten Form der Hefegärung. Denn Essigsäure ist als unmittelbares Zwischenprodukt des KH-Stoffwechsels noch nicht nachgewiesen. Doch haben Leberdurchströmungsversuche⁵ mit Acetaldehyd den Nachweis einer Neubildung von Äthylalkohol erbracht.

Alkohol tritt zwar stets in geringen Quantitäten auf, im Menschenblut 3 bis 3,7 mg %, im Blute verschiedener Tierarten in ähnlichem Verhältnis. In frischen Organen ist er in gleichem Maße aufgefunden worden⁶. STOKLASA betrachtet ihn auch als obligates Durchgangsprodukt beim Zuckerabbau im Tierkörper; doch steht er mit seiner Ansicht vereinzelt da; denn niemals konnte CO₂ im fermentativen KH-Abbau tierischer Organe gefunden werden. Wir werden noch sehen, daß auch eine direkte Oxydation des Acetaldehyds zu Essigsäure möglich erscheint.

Der oxydative Endabbau des Acetaldehyds ist in seinen Einzelheiten noch keineswegs klaggestellt. Vermutlich greift er an der Essigsäure an, um bis zu den letzten Endprodukten CO₂ und H₂O zu führen. Ehe wir dieser Frage nachgehen, sollen noch die weiteren Verwandlungen des Acetaldehyds im Organismus der Betrachtung unterzogen werden, da sie für die Beurteilung seiner Stellung im Gesamtstoffwechsel wesentlich erscheinen.

Daß Acetaldehyd in der Leber zu *Acetessigsäure* verwandelt werden kann, war schon erwähnt worden⁷. Die Reaktion verläuft in folgender Weise:



¹ NEUBERG u. GOTTSCHALK: Biochem. Z. **158**, 253 (1925).

² Lit. s. NEUBERG: Handb. d. Biochemie **2** (1925).

BATELLI u. STERN: Biochem. Z. **29**, 130 (1910). — PARNAS: Biochem. Z. **28**, 274 (1910).

³ GOTTSCHALK: Biochem. Z. **170**, 264 (1927).

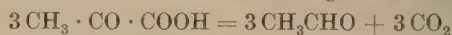
⁴ EMPDEN u. BALDES: Biochem. Z. **45**, 157 (1912).

⁵ LANDSBERG: Hoppe-Seylers Z. **41**, 505 (1904: 1/10—30000).

⁷ FRIEDMANN: Ber. chem. Physiol. u. Path. **11**, 202 (1908).

Hierbei handelt es sich um Kondensation von zwei Mol Acetaldehyd auf dem Wege des Aufbaues einer Fettsäurekette. Dies scheint auch der Weg zu sein, auf dem Brenztraubensäure¹ und Äthylalkohol² in der Leber Acetessigsäure bildet und somit zur Synthese von Fettsäureketten die ersten Bausteine liefert.

Auch zur *Synthese von KH* ist der Acetaldehyd vielleicht befähigt, wenn auch dieser Weg experimentell noch nicht völlig geklärt ist. Die Zuckersynthese aus Milchsäure und Brenztraubensäure ist nach folgendem Schema denkbar:



Die Frage des direkten Überganges des Acetaldehyds in Zucker im Leberdurchblutungsversuche oder am lebenden Tier wird weiter unten besprochen.

Dagegen ist bei der Hefegärung an dem Acetaldehyd in statu nascendi eine Reaktion entdeckt worden, die zu der Synthese von Körpern führt, die stark reduzieren, die optisch aktiv sind und auch der Struktur nach unvollkommen zurückgebildetem Zucker entsprechen. Die durch das „*carboligatische*“ Ferment hervorgerufene Acyloinsynthese³ verbindet z. B. jeweils 1 Acetaldehyd mit 1 Benzaldehyd zu Phenylacetylcarbinol, resp. 2 Acetaldehyd zu Methylacetylcarbinol.



Freilich muß hierbei 1 Molekül Acetaldehyd in statu nascendi auftreten⁴. Hiermit ist die grundlegende Stellung des Acetaldehyd im Stoffwechsel hinreichend erwiesen. Notwendige Durchgangsstufe ist diese Form der Kohlenstoffverbindung bei der Buttersäuregärung.

Die Erörterung des schwierigen Problems der *KH-Neubildung aus Fett* muß an dem Punkte anknüpfen, daß sowohl beim Fettabbau wie beim Abbau der KH gleiche Produkte entstehen, welche imstande sind, wiederum zu einer Synthese beider Stoffe zu führen.

1. Beim Abbau der Fettsäuren bildet sich auf Grund des Gesetzes der β -Oxydation in größerer Menge Essigsäure. Wenn man eine ungrade Fettsäurekette vor sich hat, wird sich die Acetaldehydbildung über die Zwischenstufe der Brenztraubensäure entwickeln: aus den geraden Ketten kann keine Brenztraubensäure entstehen. Das analoge Verhalten hierzu weisen die ungraden Fettsäuren bei der Acetonbildung auf, indem z. B. aus Heptyl-, Valerian- und Propionsäure (C_7 , C_5 , C_3), Zuckerbildung stattfindet, ohne daß es zu Acetonbildung kommt, während Capron- und Buttersäure (C_6 , C_4), sich gerade entgegengesetzt verhalten. Die Isosäuren gehen unter Methylabspaltung in die nächst niedere Reihe über und verhalten sich daher wie diese. — Umgekehrt gibt es einige Heferassen, welche aus Milchsäure und Hexosen große Mengen von Valeriansäure produzieren können, also wohl auch über Brenztraubensäure oder Acetaldehyd.

Bei der oxydativen Desaminierung von Aminosäuren kann sich fernerhin Bernsteinsäure bilden. Dieser Mechanismus wird an späterer Stelle erst erörtert werden. Hier soll nur soviel gesagt werden, daß Bernsteinsäure im weiteren Abbau zu Brenztraubensäure führt und wie diese, ein starker KH-Bildner ist.

2. Auf dem Abbaue der KH liegen, wie bereits erörtert, die Brenztraubensäure und der Acetaldehyd. Daß die Essigsäure durch Oxydation des Acetaldehyd sich bildet, war ebenfalls besprochen worden. Durch oxydative Synthese der Essigsäure bildet sich, wie hier vorausgeschickt werden muß, höchstwahrscheinlich die Bernsteinsäure.

¹ EMBDEN u. OPPENHEIMER: Biochem. Z. **45**, 186 (1913).

² MASUDA: Biochem. Z. **45** (1912).

³ NEUBERG: Handb. d. Biochemie **2**.

⁴ NEUBERG u. SIMON: Biochem. Z. **156**, 374 (1925).

3. Wir fassen zusammen: Der Acetaldehyd und die Brenztraubensäure treten beim Abbau der KH wie auch dem der ungraden Fettsäuren auf; ebenso kann sich Essigsäure und Bernsteinsäure bilden. Da wir aber andererseits wissen, daß diese vier Stoffe zu einer KH-Synthese führen können, was für Brenztraubensäure und Bernsteinsäure auch experimentell sichergestellt ist, so kann an der Möglichkeit eines Übergangs von Fettsäuren in KH kein Zweifel mehr sein. Nimmt man fernerhin noch die Tatsache hinzu, daß bei Verarmung der Zelle an KH Brenztraubensäure und Acetaldehyd aus Fettsäuren zwecks Energielieferung verbrannt werden, daß aber bei Verbrennung der Brenztraubensäure wohl gleichzeitig ein Teil zu KH resynthetisiert werden wird, so erscheint — KH-Mangel in der arbeitenden Zelle vorausgesetzt — die dauernde Synthese der KH aus Fett in geringem Maße geradezu in dem Oxydationsmechanismus auch bei Fettoxydation gegeben zu sein. Hier sollte nur die *Möglichkeit* der Zuckerbildung aus Fettsäuren gezeigt werden, die *Bedingungen* eines eventuellen Auftretens dieses Vorganges und seine quantitativen Verhältnisse werden an anderer Stelle¹ erörtert werden. Für den isolierten Muskel spielt der Vorgang wohl eine geringe Rolle, und die Umwandlung wird vorwiegend in der Leber stattfinden. — Die Zuckerbildung aus der Glycerinkomponente des Fettes ist Gegenstand des nächsten Kapitels.

Die Frage der Fettbildung aus Zucker soll hier nicht näher erörtert werden. Die chemischen Wege, auf denen sie möglich ist, gehen aus obiger Darstellung hervor. Sie ist ja auch einleuchtender als der umgekehrte Weg, da schon lange bekannt ist, daß man durch KH Fettmast bei Tieren erzielen kann¹.

e) Andere Dismutationsprodukte.

Wir sind mit dem Acetaldehyd an die Grenze angelangt, bis zu der sich experimentell der KH-Abbau verfolgen ließ. Über die nächsten Abbaustufen können wir heute nur Vermutungen äußern. Ehe wir jedoch darauf eingehen, soll noch eine nähere Darstellung jener meist schon erwähnten Dismutationsprodukte eingefügt werden, die im Tierkörper zwar vielleicht keine obligaten Abbaustufen darstellen, sich jedoch eng an die zuletzt erörterten Substanzen anschließen und bei der Hefegärung stets aufgefunden werden.

Glycerin. Da Glycerin sich ohne Nebenerscheinungen verabfolgen läßt, hat man am Diabetiker in zahlreichen Untersuchungen seine hochgradige Umwandlungsfähigkeit in Zucker feststellen können². Die Verbrennung des Glycerins im Körper des normalen Individuums spart Fett ein und erhöht den respiratorischen Quotienten³. Bemerkenswert ist der Versuch von KÜLZ⁴ am Diabetiker, dem er insgesamt 1400 g in 9 Tagen nacheinander verabfolgte und eine Mehrausscheidung von 760 g Zucker dabei feststellen konnte. Trotzdem ist es nicht in so hohem Maße reaktionsfähig wie Glycerinaldehyd oder Dioxyceton, was aus Leberdurchströmungsversuchen mit diesen 3 Stoffen hervorgeht. Es ist anzunehmen, daß die Glycerinbildung eine konstante Nebenreaktion im Zuckerstoffwechsel darstellt. (Siehe S. 527.) Die Leber und Niere kann aus d,l-Glycerinaldehyd eine Bildung von Glycerin bewerkstelligen⁵. Die Milchsäurebildung aus Glycerin ist auch auf dem Weg über das Methylglyoxal zu erklären. In größeren Mengen, vor allem in freier Form, ist das Glycerin im Körper nicht nachweisbar. Doch hat man aus dem strömenden Blutplasma

¹ Vgl. hierzu JOST: Dieses Handb. ds. Bd. S. 606ff. ² Siehe S. 516.

³ MUNK: Pflügers Arch. **46**, 303 (1889).

⁴ KÜLZ: Beitr. z. Path. u. Ther. d. Diabetes **2**, 181 (1875).

⁵ EMBDEN, SCHMITZ u. BALDES: Biochem. Z. **45**, 174 (1912).

minimale Mengen freien Glycerins mehrfach isoliert¹. Der Anteil, den es bei der Fettbildung hat, ist bekannt. Notwendig wird die Neubildung von Glycerin bei der Fettmast der Tiere durch reine KH-Ernährung, während umgekehrt bei der reichlichen Fetternnährung der Zuckerkranken eine Neubildung von KH aus Glycerin keine erhebliche Rolle zu spielen vermag, da doch im Fett nur ca. 11% Glycerin enthalten sind.

Der Äthylalkohol. Falls nicht, wie anzunehmen ist, eine direkte Oxydation des Acetaldehyds stattfindet, die zur Essigsäure führt und die der Umwandlung anderer Aldehyde zu der entsprechenden Säure gleichgesetzt werden muß, ist uns heute nur noch die Umwandlung des Acetaldehyds unter Dismutation zu Essigsäure und Äthylalkohol bekannt, freilich nicht im tierischen Organismus. Die Verarbeitung des Äthylalkohols vollzieht sich im Tierkörper, vor allem im Lebergewebe, bei alkoholgewöhnten Organismen auch in Skelett- und Herzmuskulatur, auf oxydativem Wege². Man hat das Ferment bereits isoliert und ihm den Namen Alkoholoxydase³ gegeben. Es bildet aus den verschiedenen Alkoholen Aldehyde, am stärksten aus Äthylalkohol. Könnte sich eine erneute Dismutation an dem so entstandenen Acetaldehyd zu Äthylalkohol und Essigsäure vollziehen, so wäre der Endeffekt der alternierend eintretenden Reaktionen schließlich auch eine völlige Umwandlung von Acetaldehyd zu Essigsäure, d. h. eine trotz des Umwegs über Alkohol bilanzmäßig betrachtet reine Oxydation des Acetaldehyds. Es ist heute noch unentschieden, wie der Äthylalkohol weiter vom Körper verarbeitet wird. — Daß der Alkohol auf dem Wege der Acetaldehyd- oder Essigsäurebildung zur Zuckersynthese führt, ist nach dem Gesagten wenig wahrscheinlich. Vielmehr hat man die Erfahrung, daß im Organismus der Alkohol direkt, zu fast 100% der eingeführten Menge⁴, verbrannt wird und dabei eine entsprechende Menge Zucker bzw. Eiweiß⁵ oder Fett einspart. Denn auch beim Diabetiker wird Alkohol gut vertragen und führt weder beim Pankreasdiabetes noch beim Phlorrhizintier zu einer Mehrausscheidung von Harnzucker; dagegen vermag er die Insulinhypoglykämie aufzuheben⁶. Auch ist anscheinend Insulin für seine Verwertung im Stoffwechsel nicht erforderlich. Im normalen Blute findet sich etwa 0,0015% Alkohol; nach starkem Alkoholgenuß steigt der Blutspiegel bis etwa 0,014%⁷.

Für den intermediären Chemismus weniger bedeutungsvoll als von theoretischem Interesse ist die Tatsache, daß von den nächsten Alkoholen nur die mit ungeraden Kohlenstoffketten zuckerbildend sind⁸. Es entspricht dies Verhalten völlig der analogen Zuckerbildung aus ungeraden Fettsäuren.

5. Die Endoxydation.

Über die weiteren Vorgänge des Abbaues, die schließlich zu Wasser und Kohlensäure führen, liegen sichere experimentelle Tatsachen noch nicht vor. Für die im folgenden zu erörternden Möglichkeiten sprechen außer In-vitro-Versuchen nur wenige biologische und experimentelle Befunde. Andere Wege des Abbaues als die im folgenden erörterten, sind aber noch weniger begründet.

Wenn sich aus Äthylalkohol bzw. Acetaldehyd durch Oxydation Essigsäure gebildet hat, führt der weitere Abbau vielleicht zunächst unter Reduktion

¹ EMBDEN: Biochem. Z. **45** (1912): 0,0007 mg%, dort Lit.

² NEUBERG u. GOTTSCHALK: Biochem. Z. **146**, 164 (1924).

³ BATELLI u. STERN: Biochem. Z. **28**, 145 (1910).

⁴ Biochemisches Handlexikon: zu 98%.

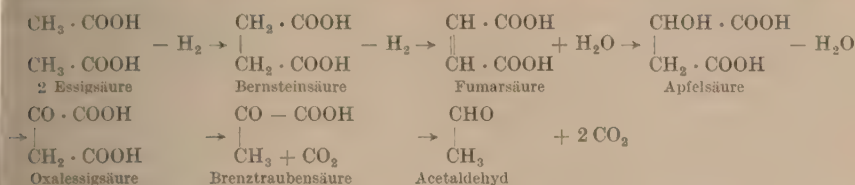
⁵ HÖCKENDORF: Biochem. Z. **23**, 281 (1909).

⁶ SUPNIEWSKI: J. of biol. Chem. **70**, 12 (1926).

⁷ KIONKA: Pharmakol. Beitr. zur Alkoholfrage. Jena 1927.

⁸ ROSENFELD: Zbl. inn. Med. **27**, 289 (1906).

eines Acceptors zu Bernsteinsäure; hierüber liegen freilich nur In-vitro-Versuche vor.



Vor allem ist der Zusammenschluß der Essigsäure zu Bernsteinsäure noch nicht für den tierischen Organismus bewiesen worden. In den Bereich größerer Wahrscheinlichkeit rückt diese Annahme durch die Befunde, daß tierische Gewebe unter Sauerstoffaufnahme Bernsteinsäure dehydrieren können¹, wie es scheint zu Fumarsäure². Bernsteinsäure und Fumarsäure lassen sich in frischer Muskulatur des Rindes stets auffinden. Unter Anlagerung von Wasser bildet sich im Muskelgewebe aus der Fumarsäure zu einem Teil l-Apfelsäure², die weiterhin zu Oxalessigsäure dehydriert werden kann. Auch mittels der Methylenblaumethode kann man nachweisen, daß im Muskel sich anaerob Apfelsäure (zu 20%) und Fumarsäure aus der Bernsteinsäure bildet³. Durch Decarboxylierung entsteht aus Oxalessigsäure wiederum Brenztraubensäure. Bis auf letztere haben fast alle diese Reaktionen sich als reversibel erwiesen⁴. Am Philorhizintier bilden Bernsteinsäure, Fumarsäure und Apfelsäure reichlich Extrazucker⁵. Der diabetische Organismus vermag ca. 40 g Bernsteinsäure zu verbrennen, ohne daß etwas davon im Urin erscheint⁶. Es ist bemerkenswert, daß Essigsäure selbst auch in größeren Mengen nicht zur Bildung von Extrazucker befähigt befunden wurde⁷. Man hat den Eindruck, daß ebenso wie die Acetaldehydbildung aus Äthylalkohol auch die Synthese der Essigsäure zu zuckerbildenden Substanzen zwar theoretisch und experimentell gesichert ist, aber nur unter besonderen Bedingungen auftritt. Vielleicht führt der normale Weg des Abbaues überhaupt nicht unbedingt über die eben berührten Zwischenprodukte. Betrachtet man nämlich den geschilderten Prozeß bilanzmäßig, so sehen wir, daß aus 4 Mol Acetaldehyd 2 Alkohol und 2 Essigsäure entstehen, bei der Weiterverarbeitung der Essigsäure würde sich aus 2 Molekülen Essigsäure über den Zusammenschluß mit nachfolgender Decarboxylierung der Äpfelsäure und Brenztraubensäure 2 H₂O 2 CO₂ und 1 Acetaldehyd bilden. Wir hatten also auf diesem langen Wege aus 4 Acetaldehyd nur die Oxydation eines Moleküls gewonnen (2 Alkohol, 1 Acetaldehyd, 2 Wasser, 2 Kohlensäure). Die Annahme einer direkten Oxydation der Essigsäure wäre freilich hiermit umgangen und die Endoxydation auf die Dismutationsmöglichkeiten gestützt. Für den Tierkörper fehlt noch der experimentelle Nachweis der Essigsäurestufe und der Beweis für den Zusammenschluß zu Bernsteinsäure. Festgestellt ist dagegen, daß aus Essigsäure mit größter Leichtigkeit Acetessigsäure entsteht (EMBDEN und LOEB⁸). Doch besteht auch noch keine Sicherheit, welchen anderen

¹ DAKIN: J. of biol. Chem. **52**, 183 (1922).

² BATELLI u. STERN: Biochem. Z. **30**, 172 (1911). EINRECK: Hoppe-Seylers Z. **87** (1913); **90**, 301 (1914).

³ THUNBERG: Skand. Arch. Physiol. **40**, 1 (1920). — HAHN u. HAARMANN: Z. Biol. **86**, 523 (1927).

⁴ MAYER, P.: Biochem. Z. **156**, 300 (1925). Umwandlung von Oxalessigsäure im Muskel zu 3,6% Apfelsäure.

⁵ RINGER: J. of biol. Chem. **14**, 539 (1913).

⁶ BAUMGARTEN: Z. exper. Path. u. Ther. **2**, 53 (1906).

⁷ Siehe S. 514. ⁸ EMBDEN u. LOEB: Hoppe-Seylers Z. **88**, 246 (1913).

evtl. direkteren Weg die Endoxydation einschlagen könnte. Jedenfalls muß trotz der Giftigkeit der dabei entstehenden Produkte auch an den über Glykolsäure, Glyoxylsäure und Oxalsäure führenden Weg gedacht werden (POHL), um so mehr, als bekannt ist, daß nach reichlicher Kohlehydratfütterung der Oxalsäuregehalt des Harnes steigt¹.

6. Anhang: Die Bildung der Glucuronsäure² u. a.

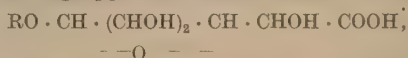
Außer dem Weg des Zuckerabbaues, der zunächst über Spaltung der Kohlenstoffkette zwischen 3. und 4. C-Atom und erst in zweiter Linie zur Oxydation an diesen Spaltprodukten führt, kann sich noch eine unmittelbare Oxydation des Zuckermoleküls vollziehen. Indem die Oxydation an der sekundären Alkoholgruppe stattfindet, entsteht aus der Hexose die Glucuronsäure, was auch in vitro unter dem Einfluß von Wasserstoffsuperoxyd auf Glucose gelungen ist.



Sie ist linksdrehend und reduziert in freiem Zustande.

Die Glucuronsäure wird unter physiologischen Bedingungen in Blut und Harn an die resorbierten Darmfäulnisprodukte (Phenol-, Skatoxyl-, Indoxyl-derivate) oder an andere Giftstoffe wie Morphinum, Campher usw. gekoppelt und in dieser Form ausgeschieden; für die glucosidische Bindung ist Alkohol- oder Phenolnatur des Paarlings Voraussetzung. Freie Glucuronsäure ist im Organismus wohl nicht vorhanden, doch findet sich in den Erythrocyten ca. 0,1%. Es hat den Anschein, als ob vom normalen Organismus die Glucuronsäure nicht angegriffen werden kann, während sie im diabetischen Stoffwechsel verbrannt werden kann³, vielleicht sogar unter Bildung von Oxalsäure, doch wirkt sie nicht antiacidotisch⁴.

Der Aufbau der im Harn ausgeschiedenen Glucuronsäureverbindungen findet auf dem Wege einer erst nach Hydrolyse wieder reduzierenden glucosidischen Bindung der Aldehydgruppe des Zuckers an den Paarling mit sekundärer Oxydation an der Alkoholgruppe des Zuckers statt, z. B. Phenylglucuronsäure⁵,



doch scheint es auch eine direkt reduzierende, rechtsdrehende esterartige Verbindung zu geben (z. B. Benzoylglucuronsäure⁶). Liegt beim Hungertier die Glucuronsäurebildung darnieder, so kann sie durch Zuckierzufuhr unmittelbar gesteigert werden, woraus weiterhin der enge Zusammenhang mit dem KH-Stoffwechsel zu folgern ist. Da man die Bindung von Phenol an Glucuronsäure bei der Leberdurchblutung feststellen konnte, ist damit zum mindesten eine Stätte für die Bindung der gepaarten Glucuronsäuren sichergestellt.

Bei Oxydation an der Aldehydgruppe des Zuckers bildet sich Gluconsäure, bei weiterer Oxydation entsteht Zuckersäure.



¹ FORGES: Erg. Physiol. **10** (1910).

² Lit. über Glucuronsäure s. GOTTSCHALK: Zitiert auf S. 469. — MAGNUS-LEVY: Zitiert auf S. 469.

³ BAUMGARTEN: Z. exper. Path. u. Ther. **2**, 53 (1906).

⁴ BAER: Z. klin. Med. **56**, 198 (1905).

⁵ SUNDWIK: Abhandlungen. Helsingfors 1886. — Zitiert nach NEUBERG: KH-Chemie in Oppenheimers Handb. d. Biochemie **1**.

⁶ JAFFE: Hoppe-Seylers Z. **43**, 374 (1904).

Gluconsäure wird im Organismus auch des Diabetikers anscheinend verbrannt und nur ein Teil entweder unverändert oder als Zuckersäure ausgeschieden; auch wirkt sie antiacidotisch und wird auch von Hefe zerlegt. Die Zuckersäure wird anscheinend glatt verbrannt; bei unvollständiger Oxydation wird Oxalsäure ausgeschieden. Doch führt sowohl Gluconsäure wie auch Zuckersäure in der künstlich durchbluteten Leber zu starker Vermehrung der Acetessigsäure (EMBDEN und WIRTH¹). Dafür, daß sie unter physiologischen Bedingungen sich bildet, gibt es keinen Anhaltspunkt, doch kann sie auch aus Glucuronsäure entstehen.

Aus der Glucuronsäure kann unter dem Einfluß von Fäulnisbakterien sich durch Kohlensäureabspaltung die l-Xylose bilden. Wir müssen hierin einen der seltenen Wege sehen, wie Körper der rechtsdrehenden Zuckerreihe in die der linksdrehenden sich umlagern können. Zugleich ist so eine Übergangsmöglichkeit von den Hexosen zu den Pentosen vorgezeichnet.

Das Verhalten von Galaktose und Lactose im Stoffwechsel².

Die Stufenfolge des KH-Abbaues im tierischen Organismus wäre hiermit hinsichtlich des chemischen Ablaufs von Polysacchariden bis zu den Endprodukten, soweit wir heute einen Einblick besitzen, erörtert worden. Die Möglichkeiten eines Übergangs in andere Bausteine des Organismus wurden an den einzelnen Stufen besprochen; nur einige Abzweigungen des intermediären KH-Umsatzes müssen noch berücksichtigt werden. Wir haben bisher dargelegt, daß in allen Organen im großen und ganzen der KH-Stoffwechsel den gleichen Verlauf nimmt. Diese Behauptung bedarf einer gewissen Einschränkung, insofern der Brustdrüse eine Sonderstellung zukommt, die sie befähigt, Galaktose aus anderen Zuckerarten zu bilden und die Koppelung der Galaktose mit Glucose zu Lactose zu vollziehen. Hauptquelle der Galaktose dürfte die Glucose sein. Dafür spricht z. B., daß man bei Wöchnerinnen durch Darreichung von Traubenzucker die Ausscheidung von Milchzucker steigern kann (V. NOORDEN u. ZÜLZER³). Auch steigt, wenn man lactierenden Hündinnen beide Brustdrüsen abträgt, in den ersten dem Eingriff folgenden Tagen der Blutzucker stark an, Beweis dafür, daß durch regulierende Stoffwechselvorgänge eine Glucoseausschwemmung ins Blut zum Zwecke der Lactoseproduktion stattfindet. Der Weg, auf dem der Übergang von Glucose in Galaktose stattfindet, ist noch unbekannt, möglicherweise handelt es sich um Umlagerung am 4 C-Atom (MAGNUS-LEVY⁴). Auch synthetischer Aufbau von Galaktose, z. B. aus Aminosäuren, kommt besonders bei fleischfressenden Tieren in Betracht. Außerhalb der Brustdrüse konnte bisher Umwandlung von Hexosen (Dextrose, Lävulose) in Galaktose nicht beobachtet werden. Diesbezügliche Versuche von RÖHMANN⁵, der sogar durch Blutserum von Tieren, die mit Injektionen von Rohrzucker vorbehandelt waren, fermentative Umwandlung von Lävulose in Galaktose nachgewiesen haben wollte, wurden in ihren Ergebnissen nicht bestätigt (ABDERHALDEN⁶, ISAAC und ADLER⁷).

Daß bei Behinderung des Lactationsprozesses oder bei ungewöhnlich reichlicher Milchsekretion Milchzucker in den Harn übergehen kann, ist seit langem

¹ EMBDEN u. WIRTH: Biochem. Z. **21**, 1 (1910).

² Zusammenfassung der gesamten einschlägigen Literatur bei MAGNUS-LEVY. Zitiert auf S. 469.

³ ZÜLZER: v. Noordens Beitr. z. Lehre vom Stoffwechsel **2**, 46 (1894).

⁴ MAGNUS-LEVY: l. c. ⁵ RÖHMANN: Biochem. Z. **61**, 264 (1914).

⁶ ABDERHALDEN u. Mitarbeiter: Hoppe-Seylers Z. **64**, 429 (1910); **90**, 369, 388, 419 (1914).

⁷ ISAAC u. ADLER: Hoppe-Seylers Z. **115**, 105 (1921).

bekannt (BLÖT, HOFMEISTER¹, KALTENBACH²). Die puerperale Lactosurie verdankt ihre Entstehung einem Resorptionsprozeß in der Brustdrüse: der Milchzucker wird in das Blut aufgenommen und durch die Nieren ausgeschieden. Warum die sicher nicht allzu großen Mengen von Milchzucker, die ins Blut gelangen, nicht zersetzt, sondern ausgeschieden werden, blieb unklar, bis F. VOIT³ zeigte, daß subkutan injizierter Milchzucker als solcher von den Geweben überhaupt nicht angegriffen wird; er kann vom Organismus nur verwertet werden, wenn er beim Durchgang durch den Darm in seine Komponenten (Glucose und Galaktose) zerlegt worden ist. Nur bei Tieren, die längere Zeit mit parenteraler Verabreichung von Milchzucker vorbehandelt sind, können im Blutserum den Milchzucker spaltende Fermente auftreten (WEINLAND⁴ u. a.).

Die aus Lactose im Darmlumen entstehende Galaktose wird in der Leber als Glykogen gestapelt, wahrscheinlich nach vorheriger sterischer Umlagerung in Glucose. Für letzteres spricht, daß bei diabetischen Menschen und Tieren nach Verfütterung von Galaktose ein Teil derselben als Traubenzucker im Harn erscheint (WORM-MÜLLER⁵, MINKOWSKI, VOIT u. a.). Die Umwandlung von Galaktose in Dextrose geht offenbar ausschließlich in der Leber vor sich; denn der Hund mit ECKSCHER FISTEL scheidet zugeführte Galaktose zum größten Teile im Harn aus (DRAUDT⁶). Auch beim gesunden Individuum scheint die Verwertung der Galaktose begrenzt zu sein, da schon nach Verabreichung relativ geringer Mengen Galaktosurie auftritt. Schon geringe Schädigung des Leberparenchyms hemmt den intermediären Umbau der Galaktose, was in starker, alimentärer Galaktosurie bei Leberkranken zum Ausdruck kommt (R. BAUER⁷, REISS u. JEHN⁸ u. a.). Damit stimmt überein, daß auch die künstlich durchströmte, überlebende Leber, die andere sterische Umlagerungen mit größter Leichtigkeit bewirkt, die Umwandlung von Galaktose in Dextrose nicht zu vollziehen vermag (ISAAC u. ADLER⁹).

Ergänzend sei bemerkt, daß ein glykolytischer Abbau von Galaktose nur in den Erythrocyten stattfindet (GRIESBACH u. OPPENHEIMER¹⁰), nicht aber im Muskel (LAQUER u. MEYER¹¹).

III. Der Aufbau der Kohlehydrate.

Der Organismus ist imstande, aus zahlreichen Substanzen nichtkohlenhydratartiger Natur Zucker aufzubauen. Dieser Vorgang findet sicher ganz vorwiegend in der Leber statt, wenn wohl auch andere Organe in beschränktem Umfange dazu befähigt sind. Bei der intermediären Synthese des Zuckers handelt es sich im Gegensatz zur einfachen Glykogenbildung aus niederem Zucker um Neubildung von Zucker (*Glykoneogenie*). Es hängt von den Versuchsbedingungen ab, ob neugebildetes Kohlehydrat sofort als Glykogen oder als Traubenzucker in Erscheinung tritt. Zahlreiche Substanzen kommen als Zucker- bzw. Glykogenbildner in Betracht, teils handelt es sich um die schon im vorigen Abschnitt

¹ HOFMEISTER: Hoppe-Seylers Z. **1**, 101 (1877).

² KALTENBACH: Hoppe-Seylers Z. **2**, 360 (1878).

³ VOIT: Arch. klin. Med. **58**, 523 (1897).

⁴ WEINLAND: Z. Biol. **47**, 279 (1906).

⁵ WORM-MÜLLER: Pflügers Arch. **36**, 172 (1885).

⁶ DRAUDT: Arch. f. exper. Path. **72**, 457 (1913).

⁷ BAUER: Wien. Arch. inn. Med. **6**, 9 (1923).

⁸ REISS u. JEHN: Arch. klin. Med. **108**, 187 (1912).

⁹ ISAAC u. ADLER: Zitiert auf S. 507.

¹⁰ GRIESBACH u. OPPENHEIMER: Biochem. Z. **50**, 457 (1913); **55**, 323 (1913).

¹¹ LAQUER u. MEYER: Hoppe-Seylers Z. **124**, 211 (1923).

erwähnten Stoffe der 3. Kohlenstoffreihe, die zum Teil dem Zucker noch strukturell nahestehen, teils um ganz andersartige Körper, wie manche Derivate des Eiweißes (Aminosäuren) und des Fettes.

Die Methoden, welche dazu gedient haben, von bestimmten Substanzen festzustellen, ob sie als Material für die Zuckersynthese dienen können, sind im wesentlichen folgende: Schon die älteren Physiologen (VOIT, PFLÜGER und ihre Schüler) untersuchten, ob bei glykogenfreien Tieren nach Verfütterung bestimmter Stoffe sich Glykogen in der Leber ablagere. Dieses Verfahren findet auch heute noch Anwendung. Auf zahlreiche Fehlerquellen, die zu berücksichtigen sind, hat besonders E. PFLÜGER¹ in seinem bekannten Buche über das Glykogen hingewiesen.

Eine andere Methode bedient sich des Stoffwechselversuches am diabetischen Menschen.

Wichtiger noch erwiesen sich die Untersuchungen am diabetischen Tiere, und hier sind es weniger die Experimente am pankreasdiabetischen Hunde als am Phlorrhidzintier, welche bezüglich der intermediären Zuckerbildung zu wichtigen Aufschlüssen geführt haben. Besonders von LUSK², RINGER und ihren Mitarbeitern ist der Phlorrhidzinversuch bis in alle Einzelheiten ausgearbeitet worden. Es handelt sich bei diesem Verfahren darum, die in bestimmten kurzen Perioden nach Eingabe einer Substanz beobachtete Mehrausscheidung von Zucker, den sog. „Extrazucker“, zu bestimmen. Diese Methode hat außerordentlich wichtige Aufschlüsse gegeben, doch ist in mancher Beziehung ihr gegenüber eine gewisse Kritik am Platze, worauf besonders v. NOORDEN, MAGNUS-LEVY u. a. hingewiesen haben. VON NOORDEN erhob den Einwand, es lasse sich nicht immer mit Bestimmtheit sagen, in welchem Umfange ausgeschiedener Zucker notwendigerweise aus der eingeführten Substanz entstanden sei. Immerhin sind aber die Versuche von LUSK und RINGER am Phlorrhidzintier durch andere Methoden kontrolliert und zum großen Teile bestätigt worden, so daß die Ergebnisse der Phlorrhidzinversuche im ganzen wohl ein richtiges Bild geben.

Ein weiteres Verfahren, das in den letzten zwei Jahrzehnten besonders von EMBDEN³ und seinen Schülern angewandt wurde, ist Durchströmung der isolierten Leber mit den fraglichen Zuckerbildnern und die Feststellung eines vermehrten Zuckergehaltes der Durchströmungsflüssigkeit oder die Feststellung des Glykogengehaltes nach Durchblutung (PARNASS und BÄR, GRUBE, BARRENSCHEEN).

1. Die Glykogenbildung. Glykogenie.

Seit den Arbeiten CL. BERNARDS um die Mitte des vorigen Jahrhunderts wissen wir, daß die Leber den ihr zuströmenden Traubenzucker in Glykogen umwandelt, das in den Zellen der Leber in Form von Schollen und wahrscheinlich in lockerer Bildung an Eiweiß niedergelegt wird. In Bestätigung schon von P. EHRLICH geäußelter Ansichten hat ARNOLD⁴ gezeigt, daß das Glykogen nicht einfach in die Zelle eingelagert ist, sondern an Trägersubstanzen gebunden ist. Diese Trägersubstanzen sind nach ARNOLD die Plasmosomen und Granula, die sich in der Leberzelle in bestimmter Anordnung vorfinden und an denen das Glykogen haftet⁵.

¹ PFLÜGER, E.: Das Glykogen, 2. Aufl. Bonn 1905.

² LUSK: Phlorrhizinglykosurie. Erg. Physiol. **12**, 315 (1912).

³ EMBDEN u. Mitarbeiter: Zahlreiche Arbeiten in Hofmeisters Beiträgen. Biochem. Z. und Hoppe-Seylers Z. 1906—1914.

⁴ ARNOLD: Protoplasmastrukturen. Jena 1914.

⁵ Siehe auch GRÖEBBELS: Dieses Handb. **3**, 640.

Glykogen stellt in reinem Zustande ein farbloses Pulver dar, das sich in Wasser kolloidal löst. Seine Lösung besitzt ein spezifisches Drehungsvermögen von $+196^\circ$. Mit Jod gibt es eine braunrote Farbe¹.

Unsere Kenntnisse über den Aufbau des Glykogens sind noch sehr unvollständig. Nach P. KARRER² besteht es ebenso wie Stärke nicht, wie man früher annahm, aus langen Ketten von Traubenzuckermolekülen, sondern aus niedrig-molekularen Elementarteilchen (Maltoseanhydriden-Diamylosen). Abweichend davon vertritt H. PRINGSHEIM³ die Ansicht, daß im Stärkemolekül und auch im Glykogen Maltosebindungen fehlen, beide beständen vielmehr aus labilen Glukoseresten mit anderer Lage der Sauerstoffbrücken als in der α - und β -Glukose. Er leitet diese Glukosereste von einer hypothetischen γ -Glukose ab. Das Auftreten von Maltose beim Abbau des Glykogens wird als sekundäre Reaktion angesehen. Für Stärke ist mittels des röntgenspektroskopischen Verfahrens krystallgittermäßige Anordnung ihrer Bausteine nachgewiesen. Die Elementarteilchen des Glykogens bestehen jedoch nach KARRER aus ungeordnet gefügten Bausteinen. Der durch Beimengungen bedingte Phosphorsäuregehalt des Glykogens dürfte wohl physiologisch nicht ohne Bedeutung sein (SAMEC und ISAJEWIC⁴).

Die Leber ist als Speicher für Kohlehydrate so starker Füllung zugänglich, daß sie bis zu 14% ihres Gewichts aus Glykogen bestehen kann. Gewöhnlich überschreitet der Glykogengehalt 4% nicht. Nach längerem Hungern (4–8 Tage) schwindet im allgemeinen das Glykogen vollständig oder bis auf Spuren (OTTO, E. KÜLZ u. a.; in neuerer Zeit ISHIMORI⁵). Gelegentlich können sich allerdings trotz längerer Fastens noch beträchtliche Mengen von Leberglykogen vorfinden (E. PFLÜGER⁶).

Neben der Leber sind die Muskeln wichtigster Stapelort für Glykogen. Die Muskeln sind verschieden reich daran. Nach starkem Kohlehydratgenuß, nach längerer Ruhe enthalten sie mehr Glykogen als nach Hunger und erschöpfender Arbeit. (Nach 24stündigem Fasten $1-4\frac{0}{100}$, bei reichlicher Fütterung $7-10\frac{0}{100}$.)

Man hat gefunden, daß im großen und ganzen Glykogen in der Leber und Glykogen in den Muskeln parallel auf und ab schwanken, daß in der Regel die absolute Menge des Leberglykogens ungefähr gleich ist mit der Menge des Glykogens in sämtlichen Muskeln, und schließlich, daß bei Glykogenverarmung des Körpers die Muskeln den Stoff zäher festhalten, als die Leber es tut (SCHÖNDORFF u. a.). Daneben kommt der Glykogengehalt der anderen Organe nicht in Betracht. Im Blute finden sich durchschnittlich $0,15\frac{0}{100}$, doch kann nach reichlicher Fütterung mit Zucker (besonders Lävulose) der Gehalt des Blutplasmas an Glykogen vorübergehend ansteigen. (Eigene Beobachtung.) Bemerkenswert ist der Glykogenreichtum embryonaler Gewebe und raschwachsender Tumoren. Nicht nur aus Traubenzucker und anderen Zuckern, sondern auch aus Stoffen, die nicht mehr kohlehydratartiger Natur sind, kann Glykogen gebildet werden⁷.

Außer dem Traubenzucker dienen die anderen Hexosen, Lävulose und Galaktose, der Glykogenbildung, ebenso die verschiedenen Mannosen (C. NEUBERG und P. MAYER⁸). Von der Glykoheptose ist dies jedoch nicht sicher, ebenso-

¹ Siehe BERGMANN: Dieses Handb. 3, 151.

² KARRER, P.: Erg. Physiol. 20 (1922).

³ PRINGSHEIM, H.: Oppenheimers Handb. d. Biochemie, 2. Aufl., 1 (1920).

⁴ SAMEC u. ISAJEWIC: Zitiert nach PRINGSHEIM.

⁵ ISHIMORI: Biochem. Z. 48, 332 (1913).

⁶ PFLÜGER, E.: Glykogen. Bonn 1905.

⁷ Siehe besonders CREMER: Erg. Physiol. 1 1, 803 (1903).

⁸ NEUBERG C. u. P. MAYER: Hoppe-Seylers Z. 37, 350 (1903).

wenig ist ein Beweis dafür erbracht, daß Pentosen Glykogen bilden (C. NEUBERG und J. WOHLGEMUTH¹, M. CREMER²). Glykogenbildung aus Dextrose und Lävlöse erfolgt in der Leber, gleichgültig ob diese Zucker per os verabreicht oder direkt in die Blutbahn gebracht werden (FREUND und POPPER³, ISHIMORI⁴). Bei den Disacchariden Lactose und Saccharose ist das nicht der Fall; sie bedürfen zwecks Glykogenbildung vorbereitender Spaltung im Darmkanal. Ungespaltene Maltose und Maltoseanhydride (Polyamylösen) werden ebenfalls nicht in Glykogen verwandelt (H. v. HÖSSLIN und H. PRINGSHEIM⁵). Dies paßt zur Anschauung von PRINGSHEIM, daß Glykogen sich nicht aus Maltoseanhydriden zusammensetzt.

Daß auch aus Eiweißstoffen Glykogen hervorgehen kann, steht heute fest. E. PFLÜGER, der diese Auffassung jahrelang heftig bekämpfte, hat selbst noch kurz vor seinem Tode im Jahre 1908 den sicheren Beweis erbracht, daß glykogenfreie Tiere nach Mästung mit glykogenfreiem Fleische sehr viel Glykogen in ihren Lebern anhäufen. Die bedeutende Steigerung des Glykogengehaltes bei reichlicher Eiweißzufuhr kann nicht, wie E. PFLÜGER selbst hervorhebt, durch Ersparnis von anderem Material zustande kommen. Die späteren zahlreichen Versuche über Zuckerbildung aus den verschiedenen Aminosäuren des Eiweißes (S. 521 ff.) haben uns den Vorgang der Glykogenbildung aus Proteinen verständlich gemacht.

Schwieriger ist noch immer die Beweisführung, ob auch aus dem dritten Hauptnährstoff, den Fetten, im Tierkörper eine Glykogenneubildung stattfindet. Sehr dafür spricht der zuerst von dem Botaniker J. SACHS bewiesene Übergang von Fett in Stärke bei den Pflanzen. Angesichts der weitgehenden Übereinstimmung der Grundgesetze des Stoffwechsels bei Pflanzen und Tieren ist diese Tatsache eine wichtige Stütze für die Annahme, daß auch im Tierkörper das Fett Material für Zucker bzw. Glykogen liefern könne. Allerdings hat E. PFLÜGER bei glykogenfreien Tieren nach Fettfütterung Neubildung von Glykogen in der Leber vermißt: Fettnahrung schien sogar die Glykogenie aus anderen Stoffen (Kohlehydrat) zu beeinträchtigen. Man kann diesen merkwürdigen Befund so erklären, daß Kohlehydrat (auch Glykogen!) aus Fettsäuren nur nach Maßgabe des unmittelbaren Bedarfs entsteht, was sich praktisch genommen mit der von GEELMUYDEN stammenden Formulierung deckt, daß bei der sehr langsam erfolgenden Zuckerbildung aus Fett stets ein Umsatz, d. h. Abbau von Glykogen stattfindet, der die Neubildung verdeckt.

Auch aus einer Reihe anderer Stoffe, welche beim intermediären Auf- und Abbau des Zuckers eine Rolle spielen, scheint die Leber Glykogen bilden zu können. Versuche an der überlebenden Schildkrötenleber, die mit den zu prüfenden Stoffen durchströmt wurde, zeigten, daß diese aus Glykol, Glykolaldehyd, Glycerin, Glycerinaldehyd, Glycerinsäure, Milchsäure Glykogen zu bilden vermag (K. GRUBE⁶, J. PARNAS und J. BAER). In der überlebenden Säugetierleber konnte H. BARRENSCHEEN⁷ wohl bei Zusatz von Dextrose oder Lävlöse zum Durchströmungsblute, nicht aber der eben genannten Substanzen Glykogenbildung nachweisen. Vielleicht ist der Grund für das negative Ergebnis, daß die Warmblüterleber im Gegensatz zur Kaltblüterleber sehr schnell Einbuße an ihrer Vitalität erleidet, jedoch erwiesen sich die genannten Substanzen auch

¹ NEUBERG C. u. J. WOHLGEMUTH: Hoppe-Seylers Z. **35**, 41 (1902).

² CREMER, M.: Z. Biol. **29**, 484 (1892).

³ FREUND u. POPPER: Biochem. Z. **41**, 56 (1912).

⁴ ISHIMORI: Ebenda **48**, 332 (1913).

⁵ HÖSSLIN, H. v. u. H. PRINGSHEIM: Hoppe-Seylers Z. **131**, 168 (1923).

⁶ GRUBE, K.: Pflügers Arch. **118**, 1 (1907); **121**, 636 (1908).

⁷ BARRENSCHEEN, H.: Biochem. Z. **58**, 277 (1913).

in Versuchen an der Warmblüterleber als ausgesprochene Zuckerbildner. Es steht deshalb dahin, ob die überlebende Warmblüterleber kein Glykogen mehr bilden kann oder das gebildete Glykogen durch Übergewicht der diastatischen Prozesse sofort wieder zerfällt und sich dadurch dem Nachweise entzieht. Prinzipiell spricht nichts gegen die Annahme, daß die genannten Substanzen, da aus ihnen Zucker entsteht, in der Leber des lebenden Tieres auch zu Glykogen polymerisiert werden können. So führt z. B. Dioxyceton, das sich bei der Durchblutung der Hundeleber als sehr starker Zuckerbildner erwies (EMBDEN, SCHMITZ und WITTENBERG¹), nach Verfüttern bei Hühnern und Kaninchen zu starker Glykogenablagerung (MOSTOWSKI, ISAAC und ADLER).

In den feineren Mechanismus der Glykogenbildung haben wir bisher nur unvollkommenen Einblick. Wahrscheinlich wird der Traubenzucker über den Weg einer „Reaktionsform“ zu Glykogen. PRINGSHEIM² nimmt an, daß die in die Leber polymerisiert gelangende stabile Glykose dort in eine labile Form mit anderer Lage der Sauerstoffbrücken umgewandelt werde und diese „Labilisierung“ Vorbedingung für den Zusammenschluß der Traubenzuckermoleküle zu Glykogen sei.

Vielleicht geht auch der Polymerisierung der Zuckermoleküle eine Isomerisation (Enolbildung, S. ISAAC³) voraus, die sich von Fructose aus leichter als von Dextrose aus vollzieht. Denn aus dem reagibleren Ketonzucker entsteht, wie Beobachtungen bei Diabetes und Phosphorvergiftung lehren, leichter Glykogen als aus Dextrose.

Die leichtere Assimilationsfähigkeit der Lävulose, auch beim diabetischen Tier, beruht vielleicht darauf, daß gerade beim Umlagerungsprozeß zu Dextrose in der Leber sich in größerer Menge die Reaktionsform bildet. Da diese leicht zur Grundlage einer oxydativen Synthese dient, ist einer schnelleren Glykogenbildung bzw. -verbrennung als aus Dextrose der Weg geebnet, und es braucht erst gar nicht zu einer völligen Umlagerung in Dextrose zu kommen. Daß die Lävulose schneller den Prozeß der oxydativen Synthese anregt, erhellt auch aus dem stärkeren und schnelleren Steigen des Sauerstoffverbrauchs nach Fütterung von Lävulose als von Dextrose.

Am deutlichsten sind diese Verhältnisse von CORI⁴ herausgearbeitet worden, der einen schnelleren Ansatz von Leberglykogen aus Fructose als aus Glucose, vor allem für die erste Zeit nach Zuckergabe per os, an Ratten nachwies. Da Lävulose nur zur Hälfte so stark resorbiert wird wie Dextrose, ist der prozentuale Anteil des resorbierten Zuckers, der von der Leber verwertet wird, recht hoch.

Aus Dextrose und Fructose entsteht immer das gleiche Glykogen, was bei Annahme einer beiden gemeinsamen Zwischenform (Enolform) verständlich ist. In der überlebenden Leber wird nämlich unter Versuchsbedingungen, die eine Bildung von Glykogen nicht zulassen, Lävulose sehr schnell und quantitativ in Dextrose umgelagert (S. ISAAC). POLLAK⁵ fand, daß das nach Lävulosefütterung gebildete Glykogen viel resistenter gegenüber dem mobilisierenden Einflusse des Adrenalins ist, als das aus Dextrose entstandene. Ob die von ihm vorgenommene Scheidung in dextrogenes und fructogenes Glykogen berechtigt ist, ist aber sehr zweifelhaft. Wahrscheinlich ist die größere Resistenz des fructogenen Glykogens nur eine scheinbare, und zwar dadurch vorgetäuscht, daß aus Lävulose reichlicher Glykogen als aus Dextrose angesetzt wird.

¹ EMBDEN, SCHMITZ u. WITTENBERG: Hoppe-Seylers Z. **91**, 251 (1914).

² PRINGSHEIM, H.: Biochem. Z. **156**, 109 (1925).

³ ISAAC, S.: Hoppe-Seylers Z. **89**, 78 (1914).

⁴ CORI: J. of biol. chem. **73**, 554 (1927).

⁵ POLLAK: Arch. f. exper. Path. **61**, 149 (1909).

Der Glykogenbildung aus Galaktose muß eine sterische Umlagerung des Moleküls vorausgehen. Offenbar kann diese im wesentlichen nur in der Leber stattfinden, denn nach DRAUDT¹ scheidet der Ecksehe Fistelhund von zugeführter Galaktose ungefähr 80% im Harn aus.

Die Glykogenbildung ist an die intakte Struktur der Zellen gebunden. Mit Leberbrei oder durch Einwirkung von Diastase auf Traubenzucker kann Glykogenbildung nicht erzielt werden (LESSER²). Wenn die überlebende Leber Glykogen ansetzt, geschieht es auch nur in stark vermindertem Maße.

Starke und Schnelligkeit der Glykogenbildung hängen offenbar davon ab, daß in der Leber eine gewisse Menge disponiblen Kohlehydrats, d. h. von Glykogen vorhanden ist. Die mit Zuckerlösung durchströmte Leber von Hunden, die vor der Tötung mehrere Tage gehungert hatten, ist der Glykogenie nicht mehr fähig (EMBDEN³). Auch BARRENSCHEEN⁴ fand, daß in den glykogenfreien Lebern von Hungertieren die Glykogenneubildung erheblich schwächer ausfiel als in glykogenhaltigen.

Man kann sich die Beziehungen zwischen Glykogengehalt der Leberzelle und Glykogenneubildung so erklären, daß die Zelle durch Abbau von disponiblen Glykogen und weiterer Oxydation der Spaltprodukte die Energie für den Aufbau von neuem Glykogen nimmt: Glykogenabbau und Glykogenbildung in der Leber waren dann ebenso eine gekoppelte Reaktion, ähnlich wie nach den Untersuchungen O. MEYERHOFS auch im Muskel Glykogensynthese und Milchsäureverbrennung zwei miteinander verbundene Vorgänge sind. Vielleicht ist auch die Tatsache, daß aus Fructose Glykogen in der Leber selbst dann noch gebildet wird, wenn, wie beim pankreasdiabetischen Tiere oder phosphorvergifteten Tiere, solches aus Dextrose nicht mehr entsteht, daraus zu erklären, daß Fructose im Gegensatz zu Dextrose in der Leber viel leichter zu Milchsäure abgebaut oder in die Reaktionsform übergeht (S. 480). Theoretisch bedeutsam ist, ob Bildung von Glykogen und seine Stapelung an die Mitwirkung von Hormonen gebunden ist. Die lange bekannte Tatsache, daß der pankreasdiabetische Hund jegliche Fähigkeit zur Glykogenanhäufung in der Leber verloren hat, wurde mit Fehlen des Pankreashormons in Zusammenhang gebracht. Die neueren Untersuchungen über Insulin haben nun unzweifelhaft ergeben, daß dieses Hormon in den Muskeln die Neubildung von Glykogen befördert (BEST, HOET, MARKS, DALE). Es herrscht dagegen noch keine Einstimmigkeit, ob Insulin auch in der Leber primär die Glykogenie anregt. Durchblutungsversuche an der überlebenden isolierten Leber unter gleichzeitigem Zusatz von Traubenzucker und Insulin hatten negatives Ergebnis (MACLEOD).

Dagegen fand sich bei pankreaslosen Hunden unter Einfluß von Insulin reiche Glykogenablagerung in der Leber, bei nichtdiabetischen Tieren war Neubildung von Glykogen nicht immer nachzuweisen. Doch dürfen daraus keine Schlüsse gezogen werden, da diese Tiere zum Teil hyperinsuliert waren und infolge des starken Zuckerbedarfs der Peripherie der Abbau des Glykogens die Neubildung überkompensiert haben kann; wahrscheinlich hemmt Insulin auch die Glykogenolyse als Antagonist des Adrenalins (v. ISSEKUTZ). Von vornherein spricht nichts dagegen, daß Insulin ebenso wie in der Muskulatur auch in der Leber die gekoppelte Reaktion Milchsäureverbrennung und Glykogenaufbau beschleunigt. (Vgl. hierzu S. 569ff.)

¹ DRAUDT: Arch. f. exper. Path. **72**, 457 (1913).

² LESSER, Erg. inn. Med. **16**, 279 (1918).

³ EMBDEN u. Mitarbeiter: Zahlreiche Arbeiten in Hofmeisters Beiträgen. Biochem. Z. und Hoppe-Seylers Z. **1906–1914**.

⁴ BARRENSCHEEN, H.: Zitiert auf S. 511.

2. Die Glykoneogenie.

a) Die Zuckerbildung aus Abbauprodukten der Kohlehydrate und verwandten Substanzen.

Zahlreiche N-freie Substanzen sind aus verschiedensten Gesichtspunkten mit den genannten Methoden auf ihr Verhalten als Zuckerbildner untersucht worden. Wir geben in folgender Tabelle eine Übersicht derselben. Die fett ge-

Alkohole	Aldehyde	Ketone	Säuren	Oxysäuren	Aldehyd- und Ketosäuren	Ketoaldehyde
Methylalkohol ¹	Formaldehyd?		Ameisensäure ²			
Äthylalkohol ³	Acetaldehyd?		Essigsäure ⁴			
Propylalkohol(?)	Propionaldehyd		Propionsäure	Milchsäure β-Oxypropionsäure ⁵	Brenztraubensäure	Methylglyoxal
Butylalkohol ⁶			Buttersäure ⁷	α-Oxybuttersäure ⁸ β-Oxybuttersäure ⁹	Acetessigsäure ¹⁰	
Isobutylalkohol			Isobuttersäure			
n-Amylalkohol ¹¹			n-Valeriansäure Isovaleriansäure ¹²	Oxyisovaleriansäure ¹³		
			Capronsäure ¹⁴ Isocapronsäure (?) ¹⁵			
Glykol ¹⁶	Glykolaldehyd Glyoxal ¹⁷			Glykolsäure ¹⁸	Glyoxylsäure ¹⁹	
Glycerin	Glycerinaldehyd	Dioxyaceton		Glycerinsäure		
Zweibasige gesättigte Säuren		Zweibasige Oxysäuren		Zweibasige ungesättigte Säuren		
Malonsäure (?) ²⁰ Bernsteinsäure Glutarsäure ²³		Äpfelsäure ²¹		Fumarsäure, Maleinsäure ²²		

¹ HÖCKENDORF: Biochem. Z. **23**, 281 (1910).² RINGER: J. of biol. Chem. **14**, 43 (1913). — HERMANN: Diss. Berlin 1922.³ KÜLZ: Beitr. z. Path. d. Diabetes **2**, 167. Marburg 1874.⁴ BAER u. BLUM: Hofmeisters Beitr. **10**, 86 (1907). — RINGER u. LUSK: Hoppe-Seylers Z. **56**, 106 (1910).⁵ PARNAS u. BAER: Biochem. Z. **41**, 386 (1912). ⁶ HÖCKENDORF, vgl. Anm. 1.⁷ RINGER, vgl. Anm. 2.⁸ BAER u. BLUM, vgl. Anm. 4. — KÖNIG: Diss. Berlin 1919.⁹ MARRIOT: J. of biol. Chem. **18**, 241 (1914).¹⁰ GEELMUYDEN: Hoppe-Seylers Z. **73**, 176 (1911). — PORGES: Erg. Physiol. **10** (1910).¹¹ HÖCKENDORF, vgl. Anm. 1.¹² RINGER, FRANKL u. JONAS: J. of biol. Chem. **14**, 526 (1913).¹³ DARIN: J. of biol. Chem. **14**, 321 (1913). ¹⁴ RINGER: J. of biol. Chem. **14**, 43 (1913).¹⁵ RINGER, FRANKL u. JONAS: J. of biol. Chem. **14**, 526 (1913).¹⁶ PARNAS u. BAER, vgl. Anm. 5. — BARRENSCHEEN: Biochem. Z. **58**, 277 (1914).¹⁷ GREENWALD: J. of biol. Chem. **35**, 461 (1918).¹⁸ BAER u. BLUM, vgl. Anm. 4. — PARNAS u. BAER, vgl. Anm. 5.¹⁹ PARNAS u. BAER, vgl. Anm. 5. ²⁰ RINGER, FRANKL u. JONAS, vgl. Anm. 12.²¹ BAER u. BLUM, vgl. Anm. 4. ²² BURGER: Cremers Beitr. **2**, 19 (1922).²³ BAER u. BLUM, vgl. Anm. 4. Arch. f. exper. Path. **62**, 129 (1910); **65**, 1 (1911).

druckten haben sich als sichere Zuckerbildner erwiesen, von einigen anderen ist das noch zweifelhaft; die übrigen bilden keinen Zucker.

Von den zuckerbildenden Substanzen sind die wichtigsten eine Reihe von Stoffen mit 3 Kohlenstoffatomen, weil sie bei der biologischen Synthese des Zuckers wahrscheinlich als unmittelbare Vorstufen des Zuckers in Betracht kommen.

α) Milchsäure.

NEUBERG und LANGSTEIN¹, die bei ihren Versuchen über die Zuckerbildung aus Alanin das Auftreten von Milchsäure beobachteten, äußerten zuerst die Vorstellung, diese Säure sei eine Zwischenstufe bei der biologischen Zuckersynthese. In einer programmatischen Abhandlung über den Kreislauf der Kohlehydrate haben kurz darauf (1906) v. NOORDEN und EMBDEN² den Gedanken einer in der Leber stattfindenden Resynthese der im Muskel entstehenden Milchsäure zu Zucker näher erörtert. Die Versuche, eine Umwandlung von Milchsäure in Traubenzucker direkt nachzuweisen, ergaben folgendes:

Beim pankreasdiabetischen Hunde fanden EMBDEN und SALOMON³ eine deutliche Vermehrung der Zuckerausscheidung nach Injektion von Milchsäure. Daß tatsächlich völlige Umwandlung von Milchsäure in Traubenzucker stattfinden kann, zeigten MANDEL und LUSK⁴ am phlorrhizindiabetischen Hunde. Nach Einführung von dl-Milchsäure wurden nämlich 70% der Substanz in Dextrose verwandelt, subcutan injizierte d-Milchsäure erschien quantitativ als Traubenzucker im Harn wieder. Auch l-Milchsäure wird fast vollständig in Dextrose übergeführt (DAKIN und DUDLEY⁵). Die negativen Versuche anderer Autoren beim Phlorrhizin-Tier (GLÄSSNER, PARNAS und BAER, BAER und BLUM, HÜCKENDORF) sind wohl auf ungeeignete Versuchsanordnung zurückzuführen. Die überlebende Kaltblüterleber bildet aus Milchsäure Glykogen (PARNAS und BAER⁶), die überlebende Hundeleber Zucker (BARRENSCHEEN⁷, BALDES und SILBERSTEIN⁸).

In neuerer Zeit hat dann MEYERHOF⁹ gezeigt, daß die im Muskel entstehende Milchsäure im Kaltblütermuskel selbst zum Teil wieder zu Zucker bzw. Glykogen resynthetisiert wird.

β) Brenztraubensäure.

Auch diese der Milchsäure entsprechende Ketosäure ist ein Zuckerbildner. Nach nicht eindeutigen Versuchen von P. MAYER¹⁰ an hungernden und phlorrhizindiabetischen Tieren zeigten RINGER, FRANKL und JONAS¹¹ sowie DAKIN und JANNEY¹², daß die Säure zur Bildung von Extrazucker führt, allerdings in wechselnder Menge und in geringerem Maße als Milchsäure. Auch beim diabetischen Menschen wurde nach Verabfolgung von Brenztraubensäure vermehrte Zuckerausscheidung festgestellt (DAKIN und JANNEY¹²). Diese Autoren nehmen bei der intermediären Entstehung von Zucker aus Brenztraubensäure eine Reduktion dieser Säure zu Milchsäure an. Tatsächlich wurde nach Verfütterung von Brenztraubensäure Auftreten von Milchsäure im Harn beobachtet (P. MAYER), ebenso

¹ NEUBERG u. LANGSTEIN: Arch. Anat. u. Physiol. (Physiol.) **1903**, 514.

² v. NOORDEN u. EMBDEN: Zbl. Stoffwechs. **1**, 2 (1906).

³ EMBDEN u. SALOMON: Hofmeisters Beitr. **6**, 63 (1906).

⁴ MANDEL u. LUSK: Amer. J. Physiol. **16**, 129 (1906).

⁵ DAKIN u. DUDLEY: J. of biol. Chem. **15**, 127 (1913); **17**, 451 (1914).

⁶ PARNAS u. BAER: Biochem. Z. **41**, 386 (1912).

⁷ BARRENSCHEEN: Biochem. Z. **58**, 277 (1913).

⁸ BALDES u. SILBERSTEIN: Hoppe-Seylers Z. **91**, 251 (1914).

⁹ MEYERHOF: Dieses Handb. **8** I. T. ¹⁰ MAYER, P.: Biochem. Z. **40**, 441 (1912).

¹¹ RINGER, FRANKL u. JONAS: J. of biol. Chem. **15**, 177 (1913).

¹² DAKIN u. JANNEY: J. of biol. Chem. **15**, 177 (1913).

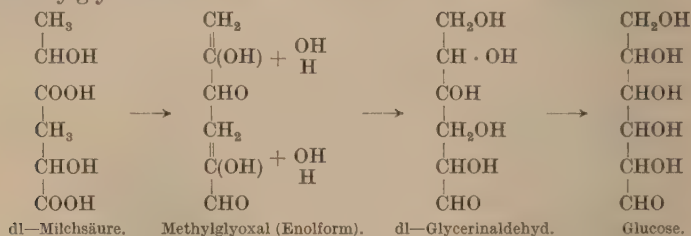
bei der Durchblutung der überlebenden Leber mit Brenztraubensäure (EMDEN und M. OPPENHEIMER¹).

Bei Versuchen an der überlebenden Schildkrötenleber (PARNAS und BAER²) und an der Hundeleber (BARRENSCHEEN³, BALDES und SILBERSTEIN⁴) konnte allerdings Zuckerbildung aus Brenztraubensäure bis jetzt nicht beobachtet werden. (Siehe auch S. 498.)

γ) Methylglyoxal.

Dieser durch Reduktion der Brenztraubensäure entstehende Ketoaldehyd erwies sich ebenfalls als zuckerbildend, wie DAKIN und DUDLEY⁵ beim phlorrhidizinierten Hunde fanden.

DAKIN vertritt die Ansicht, daß der Weg von der Milchsäure zu Zucker über Methylglyoxal führe:



δ) Propionsäure.

Da Milchsäure ein Zuckerbildner ist, war es von Interesse, das Verhalten ihrer Muttersubstanz, der Propionsäure, in dieser Beziehung zu untersuchen. RINGER⁶ fand im Phlorrhidzinversuch sowohl bei subcutaner als auch nach oraler Darreichung der Säure Zuckerausscheidung, die der theoretisch zu erwartenden Menge entsprach. Beim Diabetiker steigerte Propionsäure die Glykosurie beträchtlich (GREENWALD⁷). Es war daher zu erwarten, daß Propylaldehyd ebenfalls Zucker bildet, wie dann auch von RINGER und FRANKL⁸ gezeigt wurde. Ob Propylalkohol ebenfalls in Zucker übergeht, ist nach Versuchen von RINGER und LUSK⁹ noch zweifelhaft.

ϵ) Glycerin.

Schon aus den Stoffwechselversuchen an diabetischen Menschen und Tieren von KÜLZ¹⁰, CREMER¹¹ und LÜTHJE¹² ging hervor, daß aus Glycerin Zucker entsteht. Dieser Körper liefert unter Einbeziehung seiner 3 C-Atome 100% Zucker. In der Kaltblüterleber bildet Glycerin reichlich Glykogen (GRUBE¹³). in der Warmblüterleber Zucker (BARRENSCHEEN¹⁴).

ζ) Glycerinaldehyd und Dioxyaceton.

Glycerinaldehyd und Dioxyaceton werden durch Oxydation des Glycerins gewonnen. Die sich bildende sirupöse Masse, die Glyceroose, besteht je nach

¹ EMDEN u. M. OPPENHEIMER: Biochem. Z. **55**, 335 (1913).

² PARNAS u. BAER: Zitiert auf S. 491. ³ BARRENSCHEEN: Zitiert auf S. 511.

⁴ BALDES u. SILBERSTEIN: Zitiert auf S. 515.

⁵ DAKIN u. DUDLEY: J. of biol. Chem. **14**, 423 (1913).

⁶ RINGER: J. of biol. Chem. **12**, 514 (1912).

⁷ GREENWALD: J. of biol. Chem. **35**, 461 (1918).

⁸ RINGER u. FRANKL: J. of biol. Chem. **16**, 563 (1914).

⁹ RINGER u. LUSK: Hoppe-Seylers Z. **56**, 106 (1910).

¹⁰ KÜLZ: Beitr. z. Path. d. Diabetes. Marburg 1875.

¹¹ CREMER: Münch. med. Wschr. **1902**, 944.

¹² LÜTHJE: Arch. klin. Med. **80**, 98 (1904).

¹³ GRUBE: Pflügers Arch. **118**, 1 (1907), **121**, 636 (1908).

¹⁴ BARRENSCHEEN: Zitiert auf S. 511.

den Versuchsbedingungen hauptsächlich aus Glycerinaldehyd oder Dioxyaceton. Schon bei geringer Alkaliwirkung gehen beide, wie die Hexosen, ineinander über. Der Nomenklatur entsprechend werden beide als Triosen bezeichnet. Im Stoffwechselversuch wie bei der Durchblutung der isolierten Leber erwiesen sie sich als stärkste Zuckerbildner.

Glycerinaldehyd.

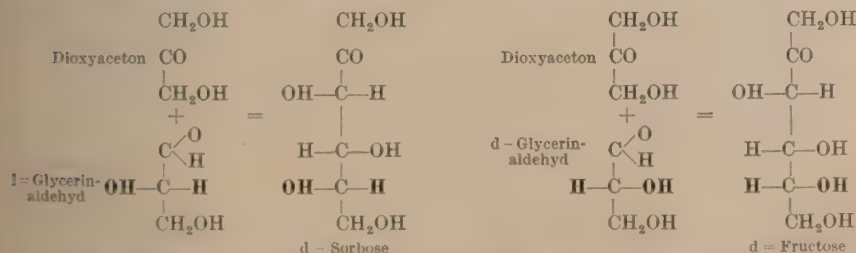
Als erste gaben BLUMENTHAL und NEUBERG¹ diabetischen Menschen diesen Aldehyd und erhielten aber kein sicheres Resultat. Später fanden SANSUM und WOODYATT² sowohl beim diabetischen Menschen wie beim phlorrhizinierten Hunde völlige Umwandlung von dl-Glycerinaldehyd im Zucker. In der überlebenden Leber entstand nach den Versuchen von EMBDEN, SCHMITZ und WITTENBERG³ bei Durchblutung mit dl-Glycerinaldehyd reichlich Zucker, und zwar d-Sorbose (s. unten). In der Schildkrötenleber wird der Aldehyd in Glykogen umgewandelt (PARNAS u. BAER⁴).

Dioxyaceton.

Dieser Körper ist der stärkste Zuckerbildner. Bei Durchblutung der Leber tritt eine gewaltige Steigerung der Zuckerbildung ein (EMBDEN, SCHMITZ und WITTENBERG³). Auch die überlebende Leber des phosphorvergifteten Hundes, die aus Milchsäure keinen Zucker bilden kann, synthetisiert ihn aus Dioxyaceton (ISAAC⁵). Bei Hühnern (MOZETOWSKI⁶) sowie bei Kaninchen (ISAAC und ADLER⁷) findet sich nach Verfütterung von Dioxyaceton Glykogenansatz von der gleichen Stärke wie nach Verabfolgung von Traubenzucker. Vom Phlorrhidzinhund wird Dioxyaceton fast quantitativ als Traubenzucker ausgeschieden. In Fällen von schwerem Diabetes bewirkt es erhebliche Steigerung des Blutzuckers (ISAAC und ADLER, CAMPBELL⁸).

Die beiden Triosen Glycerinaldehyd und Dioxyaceton sind nach G. EMBDEN als Durchgangsglieder auf dem Wege von der Milchsäure zum Zucker zu betrachten, da sie ebenfalls und in weit höherem Maße als Traubenzucker bei der Durchblutung überlebender Organe Milchsäure bilden.

In der überlebenden Leber entstand bei der Durchblutung mit dl-Glycerinaldehyd d-Sorbose, die durch Kondensation von einem Molekül Dioxyaceton mit einem Molekül der l-Komponente des Glycerinaldehyds entstanden sein muß (EMBDEN, SCHMITZ und WITTENBERG).



Im intermediären Stoffwechsel des Tieres tritt nur d-Glycerinaldehyd auf, und aus diesem müßte d-Fructose entstehen, welche nach den Versuchen

¹ BLUMENTHAL u. NEUBERG: Zitiert nach MAGNUS-LEVY.

² SANSUM u. WOODYATT: J. of biol. Chem. **24**, 327 (1916).

³ EMBDEN, SCHMITZ u. WITTENBERG: Hoppe-Seylers Z. **88**, 210 (1913).

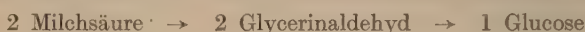
⁴ PARNAS u. BAER: Zitiert auf S. 514. ⁵ ISAAC: Hoppe-Seylers Z. **100** (1917).

⁶ MOZETOWSKI: C. r. Acad. Sci. **152**, 1276 (1911).

⁷ ISAAC u. ADLER: Klin. Wschr. **1924**, 1208. ⁸ CAMPBELL: Zitiert auf S. 489.

von ISAAC¹ leicht in Dextrose umgelagert wird. Man muß also annehmen, daß bei der biologischen Synthese des Traubenzuckers als intermediäres Zwischenprodukt eine Ketose auftritt. Diese Annahme wird weiter gestützt durch den von EMBDEN und GRIESBACH² erhobenen Befund, daß bei der oxydativen Zuckerbildung aus Sorbit primär Lävulose entsteht, die zum Teil in Traubenzucker umgelagert wird.

Die dieser Vorstellung zugrunde liegende Annahme, daß ein Molekül Glycerinaldehyd sich in Dioxyaceton umlagert, hat nichts Befremdliches, da beide Triosen schon bei geringer Alkalieinwirkung ineinander übergehen (NEUBERG und WOHL). Es ist daher auch nicht möglich, daß bei Zuckerbildung aus Dioxyaceton 2 Moleküle desselben sich ohne Änderung ihrer Struktur zu einer Hexose kondensieren, vielmehr wahrscheinlich, daß ein Molekül sich in Glycerinaldehyd umwandelt und durch Aldolkondensation zunächst Lävulose entsteht. Diese Umwandlung des Dioxyacetons in Glycerinaldehyd wird noch verständlicher durch den Befund, daß bei der Leberdurchblutung aus Dioxyaceton d-Milchsäure entsteht. Nach EMBDEN wäre dann der Weg der Zuckersynthese aus Milchsäure folgender:

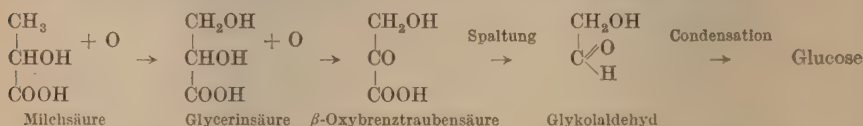


(Siehe auch S. 488.)

η) Glycerinsäure.

Diese Säure bildet in der überlebenden Schildkrötenleber Glykogen (PARNAS und BAER³), in der Säugetierleber Zucker (BARRENSCHEEN⁴). Beim Phlorrhizintier wurde ebenfalls Zuckerbildung beobachtet, aber weniger als theoretisch zu erwarten war (RINGER und LUSK⁵).

PARNAS und BAER glauben, daß der Weg von Milchsäure zu Traubenzucker über Glycerinsäure gehe, wobei als intermediäre Produkte, β-Oxybrenztraubensäure und Glykolaldehyd (s. S. 491) auftreten nach folgender Formel:



Jeder Teilprozeß verläuft exotherm. Die ganze Reaktionsfolge liefert pro Grammolekül gebildeter Glucose 317 Calorien, pro Grammolekül verbrauchter Milchsäure etwa 106 Calorien; sie entspricht der von PARNAS und BAER gemachten Annahme, daß im Betriebsstoffwechsel nur exotherme Prozesse ablaufen; freilich kommen vielfach endotherme Umwandlungen vor. (Siehe auch S. 491.)

Ferner erwiesen sich folgende Substanzen der 2-Kohlenstoffreihe als Zuckerbildner.

Acetaldehyd.

In Versuchen von RINGER und FRANKL⁶ beim Phlorrhizinhund bildete Acetaldehyd sehr reichlich Zucker. Die Menge der ausgeschiedenen Extragucose betrug in einzelnen Versuchen mehr als das Doppelte des eingeführten Aldehyds. Von SANSUM und WOODYATT⁷ wird die Mehrausscheidung von Glucose auf Ausschwemmung infolge narkotischer Wirkung des Acetaldehyds zurück-

¹ ISAAC: Hoppe-Seylers Z. **89**, 78 (1914).

² EMBDEN u. GRIESBACH: Hoppe-Seylers Z. **91**, 251 (1914).

³ PARNAS u. BAER: Zitiert auf S. 514.

⁴ BARRENSCHEEN: Zitiert auf S. 511.

⁵ RINGER u. LUSK: Zitiert auf S. 514.

⁶ RINGER u. FRANKL: J. of biol. Chem. **16**, 543 (1914).

⁷ SANSUM u. WOODYATT: J. of biol. Chem. **21**, 1 (1915).

geführt. Auch PINGEL¹ fand beim pankreasdiabetischen Hunde Ausscheidung von Extraglucose, läßt aber die Frage offen, ob es sich tatsächlich um Neubildung von Zucker oder um toxische Glykosurie handelt.

Glykolaldehyd.

Beim Hungerkaninchen tritt nach Zufuhr von Glykolaldehyd Zucker im Harn auf (P. MAYER²). Bei der Durchblutung der Schildkrötenleber mit Acetaldehyd erfolgt Glykogenbildung (PARNAS und BAER³), die isolierte Hundeleber bildet Zucker aus demselben (BARRENSCHEEN⁴). Im Gegensatz dazu wurde von BALDES und SILBERSTEIN⁵ bei Durchblutung der Lebern phlorrhizindiabetischer Hunde keine Zuckerbildung gefunden. Auch bei phlorrhizinierten Hunden war die Steigerung der Glykosurie nach subcutaner Injektion von Glykolaldehyd nur gering (SANSUM und WOODYATT⁶, GREENWALD⁷). Trotz dieser negativen Resultate scheint die Möglichkeit von Zuckerbildung aus Glykolaldehyd nicht mehr zweifelhaft. PARNAS und BAER nehmen, wie oben erwähnt, an, der Weg der biologischen Zuckersynthese führe über Glykolaldehyd, wobei durch Kondensation von 3 Molekülen des Aldehyds 1 Molekül Glucose entstehe.

Noch ungeklärt ist, ob im Tierkörper aus *Formaldehyd* Kohlehydrat aufgebaut wird. Von der Tatsache ausgehend, daß im Reagensglase Formaldehyd unter Einwirkung von schwachem Alkali zu einem Gemisch reduzierender Zucker kondensiert wird (EMIL FISCHER), und auf Grund der Feststellung WILSTÄTTERS, daß Formaldehyd ein Zwischenprodukt bei der pflanzlichen Synthese von Kohlensäure zu Zucker ist, wurde untersucht, ob dieser Aldehyd auch im tierischen Organismus Zucker bilden könne. Wegen seiner Giftigkeit kann er jedoch dem lebenden Tiere nicht in größerer Menge verabfolgt werden. Aber in Versuchen an der isolierten Schildkrötenleber hatte GRUBE⁸ Bildung von Glykogen festgestellt. Dieses Ergebnis, das vor 20 Jahren großes Aufsehen erregte, konnte aber von SCHÖNDORF und GREBE⁹ nicht bestätigt werden. Die Umwandlung von Formaldehyd in Traubenzucker ist daher bis jetzt nicht sichergestellt.

Von *Substanzen mit 4 und 5 Kohlenstoffatomen* erwiesen sich folgende als Zuckerbildner:

Isobuttersäure. Während Buttersäure sowie α - und β -Oxybuttersäure keinen Zucker bilden, ist die Isobuttersäure nach Versuchen von RINGER, FRANKL und JONAS¹⁰ am Phlorrhidzinhund ein Zuckerbildner; ebenso der Isobutylalkohol. Wahrscheinlich geht Isobuttersäure nach Demethylierung in Propionsäure bzw. Milchsäure über.

Bernsteinsäure steigert bei Phlorrhidzinhunden die Zuckerausscheidung beträchtlich (RINGER, FRANKL und JONAS¹¹). Sie wird deshalb von einzelnen Autoren als Zwischenglied bei der Zuckerbildung aus verschiedenen Aminosäuren (Prolin, Glutaminsäure, Arginin und Ornithin) angesehen (s. S. 522 ff).

¹ PINGEL: Frage der Zuckerbildung aus ungesättigten Säuren und Acetaldehyd. Beitr. Physiol. **2**, 13 (1922).

² MAYER: Stoffwechsel der Kohlehydrate. Hoppe-Seylers Z. **38**, 135 (1903).

³ PARNAS u. BAER: Zitiert auf S. 514.

⁴ BARRENSCHEEN: Zitiert auf S. 511.

⁵ BALDES u. SILBERSTEIN: Zuckerbildung in der Leber. Hoppe-Seylers Z. **91**, 251 (1914).

⁶ SANSUM u. WOODYATT: Narcotic drugs. J. of biol. Chem. **21**, 1 (1915).

⁷ GREENWALD: Zitiert auf S. 514.

⁸ GRUBE: Pflügers Arch. **121**, 636 (1908); **139**, 428 (1911).

⁹ SCHÖNDORF u. GREBE: Pflügers Arch. **138**, 525 (1911).

¹⁰ RINGER, FRANKL u. JONAS: J. of biol. Chem. **14**, 526 (1913).

¹¹ RINGER, FRANKL u. JONAS: J. of biol. Chem. **14**, 539 (1913).

Äpfelsäure wirkt beim diabetischen Tiere zuckerbildend (RINGER, FRANKL und JONAS¹, LUSK²). Sie ist wahrscheinlich Zwischenprodukt bei der Bildung von Glucose aus Asparaginsäure (s. S. 522).

Fumarsäure. Ist nach Versuchen von BURGER³ zuckerbildend. Die ihr isomere Maleinsäure erwies sich als giftig.

n-Valeriansäure ist nach RINGERS Versuchen⁴ ein starker Zuckerbildner während *Isovaleriansäure* ein starker Acetonbildner ist.

b) Die Zuckerbildung aus Eiweiß.

Daß aus Eiweißkörpern Kohlehydrate gebildet werden können, steht seit langem fest. Es ging zuerst aus dem Nachweis hervor, daß bei Tieren, die glykogenfrei gemacht worden waren, sich nach ausschließlicher Fütterung mit Eiweißkörpern die Leber wieder mit Glykogen anreicherte.

Die ersten derartigen Versuche stammten von CL. BERNARD, B. NAUNYN, WOLFSBERG, v. MERING u. a. KÜLZ⁵ hat im Jahre 1890 die Untersuchungen der früheren Autoren einer eingehenden kritischen Nachprüfung unterzogen und damals den sicheren Beweis erbracht, daß aus Eiweiß Glykogen gebildet wird. Schon vorher war SEEGEN durch klinische Beobachtung von Diabetikern, die trotz ausschließlicher Eiweißdiät Zucker im Harn ausschieden, zur Auffassung gelangt, daß auch das Eiweiß eine Quelle des Zuckers darstelle, und KÜLZ hatte bereits 1877 die Abhängigkeit der Harnzuckermenge von der Größe des Eiweißumsatzes durch exakte Versuche erwiesen. MINKOWSKI⁶ zeigte später, daß bei Ausschluß der Kohlehydrate in der Nahrung die Menge des von pankreasdiabetischen Hunden ausgeschiedenen Zuckers in einem bestimmten Verhältnis zur Menge des im Organismus umgesetzten Eiweißes steht. Die Versuche von v. MERING, CREMER, PRAUSNITZ und MORITZ, RITTER u. a. am phlorrhizin diabetischen Tiere gestatten ebenfalls die Schlußfolgerung, daß aus zugeführtem Eiweiß bzw. aus zerfallendem Körpereiweiß Zucker sich bildet. Als dann viel später (1904) PFLÜGER⁷ die Entstehung von Zucker aus Eiweiß wieder in Zweifel zog, wurde durch langdauernde Fütterungsversuche mit reinen Eiweißkörpern am pankreasdiabetischen Hunde von LÜTHJE⁸ sowie von PFLÜGER und JUNKERDORF die alte Lehre von der Zuckerbildung aus Eiweiß in überzeugender Weise aufs neue fest begründet.

Als im Anfange dieses Jahrhunderts in einer Reihe von Eiweißkörpern präformierte Kohlehydratgruppen (Glucosamine) entdeckt wurden, glaubte man zunächst, der im Organismus gebildete Zucker sei ein direktes Eiweißspaltungsprodukt. Es zeigte sich aber bald, daß dies nicht der Fall sein konnte da die Zuckermengen, die im Diabetes produziert werden, über den höchsten Kohlehydratgehalt der Albuminate hinausgehen, und da einzelne Proteine, die, wie Casein, überhaupt keine Kohlehydratgruppe enthalten, nicht weniger reichlich Zucker bilden. Überdies ergab sich überraschenderweise, daß Glucosamin ($\text{CH}_2\text{OH} \cdot (\text{CHOH})_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{COH}$) im Tierkörper weder Glykogen noch Zucker liefert (FORSCHBACH⁹, RINGER und LUSK¹⁰ u. a.). Dies alles legte die Ver-

¹ RINGER, FRANKL u. JONAS: J. of biol. Chem. **14**, 539 (1913).

² LUSK: Zuckerbildung aus Äpfelsäure. Diss. Berlin 1921.

³ BURGER: Cremers Beitr. Physiol. **2**, 19 (1922).

⁴ RINGER: J. of biol. Chem. **14**, 43 (1913).

⁵ KÜLZ: Beitr. z. Kenntn. d. Glykogens, Festschr. f. C. LUDWIG. Marburg 1890.

⁶ MINKOWSKI: Unters. über die Diabetes mell. nach Pankreasexstirpation. Leipzig 1893.

⁷ PFLÜGER: Das Glykogen. Bonn 1905.

⁸ LÜTHJE: Z. klin. Med. **39**, 397 (1900), **43**, 225 (1901).

⁹ FORSCHBACH: Hofmeisters Beitr. **8**, 313 (1906).

¹⁰ RINGER u. LUSK: Z. Hoppe-Seylers **56**, 106 (1910).

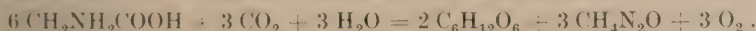
mutung nahe, der aus Eiweiß entstehende Zucker sei das Endprodukt besonderer chemischer Prozesse, und notwendigerweise müßten die N-haltigen Spaltungsprodukte des Eiweißes zur Zuckerbildung herangezogen werden. Man dachte zunächst an Leucin (FRIEDR. MÜLLER u. a.), dem aber später wieder auf Grund experimenteller Erfahrungen eine Rolle bei der Zuckerbildung abgesprochen werden mußte. Dagegen gelang es für eine Reihe anderer im Eiweißmolekül vorhandener Aminosäuren, ihre Beteiligung an der Zuckerbildung sicher zu erweisen. Folgende Aufstellung zeigt, welche Aminosäuren Zucker bilden und welche dies nicht tun.

Zuckerbildende Aminosäuren,	Aminosäuren, die nicht zuckerbildend sind.
Glykokoll	Valin ¹
Alanin	
Serin	Leucin ² , Isoleucin ¹ , Norleucin ³
Cystin, Cystein	Tyrosin ⁴
Prolin	Phenylalanin ¹
Asparaginsäure	Tryptophan ¹
Glutaminsäure	Lysin ¹
Arginin	Histidin ¹

Über die intermediären Prozesse bei der Umwandlung der Aminosäuren in Traubenzucker sind wir bisher nur unvollkommen unterrichtet. Sicher ist, daß die erste Phase auf dem Wege zum Zucker die Überführung der Aminosäuren in Keto- bzw. Oxyssäuren ist. So entsteht aus Alanin nach Desaminierung Milchsäure bzw. Brenztraubensäure, deren Übergang in Zucker nicht bezweifelt werden kann (s. S. 515). Bei denjenigen Aminosäuren, die wie Asparaginsäure, Glutaminsäure, Arginin eine Alaninkette enthalten, könnte durch Sprengung der Aminosäurenkette zwischen γ - und δ -Kohlenstoffatom eine zuckerliefernde Kette von 3 C-Atomen erhalten werden, für die anderen kommen verschiedene Wege beim Übergang in Zucker in Betracht, die im folgenden besprochen werden sollen:

α . Glykokoll ($\text{CH}_2\text{NH}_2\text{COOH}$).

EMBDEN und SALOMON⁵ hatten zuerst beim pankreasdiabetischen Hunde den Übergang von Glykokoll in Zucker beobachtet. Später fanden RINGER und LUSK⁶ sowie CSOKA⁷, daß Glykokoll beim phlorrhidinierten Tiere fast quantitativ in Zucker übergeht. In einem Versuche CSOKAS waren aus 20 g verfütterten Glykokolls 16 g Extraglucose gebildet worden. Auf Grund dieses Befundes stellt LUSK⁸ folgende Gleichung für den Reaktionsverlauf auf:



CREMER⁹ nimmt nur eine Beteiligung von drei Viertel der Kohlenstoffatome an der Zuckerbildung an und stellt folgende Formel auf:



Über den Weg, auf welchem die Umwandlung stattfindet, ist nichts bekannt. Die Annahme, daß der Weg über Glykolsäure oder Glyoxylsäure führe, ließ sich bis jetzt nicht beweisen, da beide Säuren als intermediäre Produkte

¹ DAKIN: J. of biol. Chem. **14**, 321 (1913).

² BAER u. BLUM: Arch. f. exper. Path. **62**, 129 (1910). — DAKIN, vgl. Anm. 1.

³ GREENWALD: J. of biol. Chem. **25**, 81 (1916).

⁴ RINGER u. LUSK: Hoppe-Seylers Z. **56**, 106 (1910). — DAKIN, vgl. Anm. 1.

⁵ EMBDEN u. SALOMON: Hofmeisters Beitr. **6**, 63 (1906).

⁶ RINGER u. LUSK: Z. Hoppe-Seylers **56**, 106 (1910).

⁷ CSOKA: J. of biol. Chem. **20**, 543 (1915).

⁸ LUSK: Elements of science of nutrition, 3. Aufl., S. 190.

⁹ CREMER: Med. Klin. **1912**, 2050.

beim Glykokollabbau nicht gefunden werden konnten (HAAS¹, HONJO², SASSA³). Übrigens bilden diese beiden Säuren auch keinen Zucker.

β, Alanin ($\text{CH}_3 \cdot \text{CH} \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{COOH}$),

Sowohl aus dl-Alanin wie aus l-Alanin können bis zu 100% Zucker entstehen (RINGER und LUSK⁴, DAKIN⁵ nach Untersuchungen am Phlorrhizintier. Schon früher hatten NEUBERG und LANGSTEIN⁶ vermehrten Glykogengehalt der Leber nach Alaninfütterung beim Hungertier nachgewiesen, EMBDEN und AMALGIA⁷ vermehrte Zuckerausscheidung beim pankreasdiabetischen Hunde.

Durch den Befund von NEUBERG und LANGSTEIN, daß nach Verfütterung von Alanin Milchsäure im Harn auftritt, wurde der Weg zum Zucker über Milchsäure bzw. Brenztraubensäure wahrscheinlich. Der direkte Nachweis des Überganges von Alanin in Milchsäure wurde im Leberdurchblutungsversuch erbracht (EMBDEN). Da auch aus l-Alanin d-Glucose entsteht, nahmen DAKIN und DUDLEY⁵ an, daß unter Verlust des asymmetrischen Kohlenstoffatoms Alanin in Brenztraubensäure übergehe. Würde aus l-Alanin Milchsäure sich bilden, so könnte die Asymmetrie durch Umwandlung der letzteren in Methylglyoxal ausgeschaltet werden (umgekehrte innere CANNIZAROSCHE Reaktion).

γ, l-Serin (*α*-Amino-*β*-Oxypropionsäure; $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CH} \cdot \text{NH}_2\text{COOH}$)

Diese Aminosäure geht ebenfalls vollständig in Zucker über (DAKIN⁸). LUSK⁹ erörtert zwei Wege der Umwandlung, entweder über Glycerinsäure oder, was wahrscheinlicher ist, unter Entfernung des asymmetrischen Kohlenstoffatoms über *α*-Keto-*β*-Propionsäurealdehyd und d-Glycerinaldehyd.

δ, Cystin ($\text{CH}_2 \cdot \text{SH} \cdot \text{CH} \cdot \text{NH}_2\text{COOH}$).

DAKIN⁸ gab statt des schwerlöslichen Cystins Cystein phlorrhizinierten Hunden subcutan. Die Substanz erwies sich als guter Zuckerbildner. Die Umwandlung könnte über Serin führen.

ε, Asparaginsäure ($\text{H} \cdot \text{COOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{COOH}$).

Die zuckerbildende Eigenschaft dieser Aminosäure wurde von NEBELTHAU¹⁰ durch Fütterungsversuche am pankreasdiabetischen Hunde festgestellt. Sie war der erste Eiweißabkömmling, der mit Sicherheit als Zuckerbildner erkannt wurde.

Es beteiligen sich 3 Kohlenstoffatome an der Zuckerbildung, und es wurden beim Phlorrhizintier entsprechende Ausscheidung von Extraglucose gefunden (RINGER und LUSK¹¹, HERING¹², LANGER¹³).

Der Weg führt nach RINGER und LUSK über Äpfelsäure und *β*-Milchsäure. Sie stützen sich auf die Beobachtung von ACKERMANN¹⁴, daß aus Asparaginsäure bei Einwirkung von faulendem Pankreas sich *β*-Alanin bildet. Zwar ist Äpfelsäure ein starker Zuckerbildner, aber aus *β*-Milchsäure entsteht kein Zucker (BAUER¹⁵).

¹ HAAS: Biochem. Z. **46**, 298 (1912). ² HONJO: Biochem. Z. **61**, 286 (1914).

³ SASSA: Biochem. Z. **59**, 353 (1913). ⁴ RINGER u. LUSK: Zitiert auf S. 514.

⁵ DAKIN u. DUDLEY: J. of biol. Chem. **17**, 451 (1914).

⁶ NEUBERG u. LANGSTEIN: Arch. Anat. u. Physiol. **1903**, Suppl.-Bd., 514.

⁷ EMBDEN u. AMALGIA: Hofmeisters Beitr. **7**, 298 (1906).

⁸ DAKIN: J. of biol. Chem. **14**, 321 (1913). ⁹ LUSK: Zitiert auf S. 521.

¹⁰ NEBELTHAU: Münch. med. Wschr. **1902**, 917.

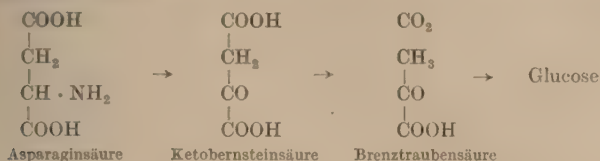
¹¹ RINGER u. LUSK: Zitiert auf S. 514.

¹² HERING: Cremers Beitr. Physiol. **1**, 1 (1914).

¹³ LANGER: Cremers Beitr. Physiol. **1**, 53 (1920).

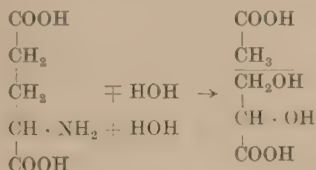
¹⁴ ACKERMANN: Z. Biol. **56**, 87 (1911). ¹⁵ BAUER: Diss. Berlin 1920.

Wahrscheinlicher ist, daß Alanin oder Brenztraubensäure Zwischenstufen auf dem Wege zu Zucker sind, entsprechend der Beobachtung von P. MAYER¹. Bei Einwirkung von Muskel- und Leberbrei aus Ketobrensteinsäure sich Brenztraubensäure bildet.

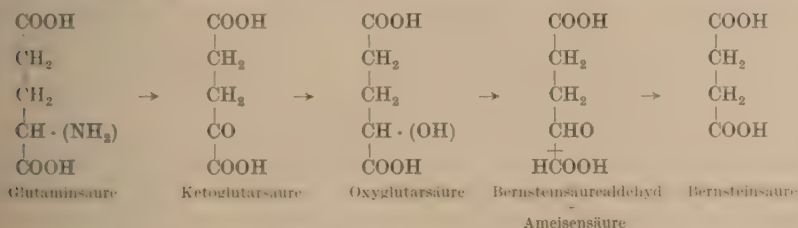


ξ. Glutaminsäure ($\text{COOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{COOH}$).

Sie wurde von LUSK² als Zuckerbildner erkannt. Spätere Versuche von RINGER und LUSK³ sowie von WARKALLA⁴ machten wahrscheinlich, daß sich 3 C-Atome an der Zuckerbildung beteiligen. Es bestehen verschiedene Wege, auf denen sich die Umwandlung zu Glucose vollziehen kann. Durch Oxydation des zentralen C-Atoms würde Essigsäure und Glycerinsäure sich bilden, welche letztere in Zucker übergeht (RINGER und LUSK).



Da aber Glutaminsäure bei der Hefegärung leicht in Brensteinsäure übergeht (F. EHRLICH⁵), ferner, wie NEUBERG⁶ fand, unter gleichen Bedingungen auch Ketoglutarinsäure Brensteinsäure liefert, so könnte die Zuckerbildung auch über Brensteinsäure führen (s. S. 519).



NH

η. Arginin ($\text{CH}_2\text{NH} \cdot \text{C} \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{COOH}$).

DAKIN⁷ fand nach Verfütterung von Arginin bei Phlorrhidzintieren Zuckerabscheidung in einer solchen Größenordnung, daß die Beteiligung von 3 C-Atomen an der Zuckerbildung angenommen werden muß. Der Zucker entsteht wahr-

¹ MAYER, P.: Biochem. Z. **62**, 462 (1914).

² LUSK: Amer. J. Physiol. **22**, 174 (1908).

³ LUSK: Zitiert auf S. 521.

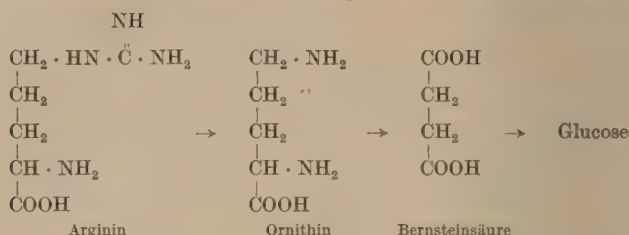
⁴ WARKALLA: Cremers Beitr. Physiol. **1**, 91 (1914).

⁵ EHRLICH, F.: Biochem. Z. **18**, 391 (1909).

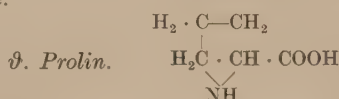
⁶ NEUBERG: Biochem. Z. **71**, 226 (1915).

⁷ DAKIN: J. of biol. Chem. **14**, 321 (1913).

scheinlich aus dem im Arginin enthaltenen Ornithinkomplex, denn Ornithin liefert ebenfalls Zucker (DAKIN). Der Weg könnte über Bernsteinsäure führen:



Ein anderer Weg wäre Oxydation des δ -C-Atoms, wobei Glutaminsäure entstünde, die in der oben beschriebenen Weise ebenfalls in Bernsteinsäure übergehen würde.



Aus Prolin bildet das Phlorrhidzintier Zucker (DAKIN¹). Nach der Menge der ausgeschiedenen Extraglutose müssen sich 3 C-Atome an der Zuckerbildung beteiligen. Als Zwischenprodukte kommen vielleicht Bernsteinsäure oder Glutaminsäure in Betracht.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Diejenigen natürlichen, dem Eiweiß entstammenden Aminosäuren, welche Zucker liefern, enthalten 2, 3, 4 und 5 Kohlenstoffatome; Arginin ist die einzige zuckerbildende Aminosäure mit mehr als 5 C-Atomen; der zuckerbildende Komplex ist aber hier das Ornithin mit 5 C-Atomen. Alle Aminosäuren mit geraden Ketten, ausgenommen Norleucin und Lysin, bilden Zucker, diejenigen mit verzweigten Ketten (Valin, Leucin und Isoleucin) dagegen nicht. Von den cyclischen Aminosäuren bildet nur Prolin Zucker. Die Tatsache, daß Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan keinen Zucker bilden, trotzdem sie Alanin enthalten, spricht dafür, daß die Alaninseitenkette beim Abbau der cyclischen Aminosäuren aufgespalten wird (DAKIN).

Umfang der Zuckerbildung aus Eiweiß.

Wenn es nach dem im Vorstehenden Ausgeführten auch heute keinem Zweifel unterliegen kann, daß aus den Aminosäuren des Eiweißes im Organismus Zucker gebildet wird, so ist es jedoch noch keineswegs feststehend, in welchem Umfange dieser Vorgang stattfindet. Es ist auch nicht möglich, beim stoffwechselgesunden Menschen oder Tiere Aufschluß über diese Frage zu bekommen, da ja der aus Eiweiß intermediär gebildete Zucker im Stoffwechsel energetisch verwertet wird, ohne als solcher in Erscheinung zu treten. Gewisse Anhaltspunkte vermag unter bestimmten Versuchsbedingungen bei diabetischen Individuen der Vergleich zwischen Zucker- und Stickstoffausscheidung im Harn zu geben.

Seit den Untersuchungen O. MINKOWSKIS² am pankreasdiabetischen Tiere weiß man nämlich, daß bei diesen Tieren, falls sie sich im Hungerzustande befinden oder wenigstens kohlehydratfrei ernährt werden, die im Harn ausgeschiedene Zuckermenge in einem bestimmten Verhältnis zur gleichzeitig eliminierten Stickstoffmenge steht. Man bezeichnet dieses Verhältnis als den

¹ DAKIN: J. of biol. Chem. **13**, 513 (1912).

² MINKOWSKI: Zitiert auf S. 561.

Quotienten D : N (MINKOWSKISCHE Zahl). Bei pankreasdiabetischen, mit Fleisch gefütterten Hunden beträgt der Quotient D : N im Durchschnitt 2,8. Spätere Versuche¹ stellten teils höhere, teils niedrigere Quotienten fest: so fand neuerdings MACLEOD¹ bei pankreaslosen, mit Insulin behandelten Hunden, nachdem ihnen Insulin und Nahrung entzogen war, Quotienten, die zum Teil weit unter 2 lagen.

Bei phlorrhidzindiabetischen Tieren beträgt der Quotient D : N, sofern der Diabetes ein maximaler ist, durchschnittlich 3,65 (G. LUSK², JANNEY³ u. a.).

Bei menschlichen Diabetikern sind die Werte sehr wechselnd, was an den oft schwer zu überschendenden Versuchsbedingungen liegen mag.

Abgesehen davon, daß also der Quotient D : N nur unter bestimmten Umständen (Phlorrhidzindiabetes) von einer auffallenden Konstanz ist, bestehen gegen eine zu starke Überschätzung desselben auch berechtigte theoretische Bedenken. Die Größe der Zuckerbildung kann nur dann aus der Größe der Zuckerausscheidung eindeutig erschlossen werden, wenn der Diabetes ein maximaler ist, d. h. wenn überhaupt kein Gramm Zucker verbrannt wird, wenn also neben dem Übertritt von Zucker in den Harn die Gewebe noch fortfahren, Zucker zu verbrauchen, was selbst für den schwersten Diabetes heute nur von wenigen bestritten wird, und wenn ferner Zucker noch anderen Quellen (Fett) entstammt, was noch keineswegs in Abrede gestellt werden kann.

Trotz dieser Einwände wird der Quotient D : N allgemein als Ausdruck der Größe der Zuckerbildung aus Eiweiß angesehen. Unter Zugrundelegung der LUSKschen Zahl 3.65 wird jetzt allgemein angenommen, daß aus 100 g Eiweiß im Stoffwechsel 58 g Zucker maximal entstehen können.

Da die verschiedenen Proteine aus sehr ungleichen Gemischen von Aminosäuren aufgebaut sind, war zu erwarten, daß die Ungleichheit auch die Höhe der Zuckerproduktion beeinflussen würde. Dies ist in der Tat der Fall, wie vor allem die Versuchsreihen von N. W. JANNEY³ aufdeckten. Hungernden Hunden mit maximalem Phlorrhidzindiabetes wurden verschiedenste Proteine verfüttert, und zwar immer so viel, daß die verfütterte Substanz in den Vergleichsversuchen gleichviel N enthielt. Was nunmehr binnen 24 Stunden über den Hungerwert hinaus im Harn erschien, wurde als Extrazucker bezeichnet und auf die verfütterte Substanz als Quelle bezogen. Auf Grund dieser Versuche gibt JANNEY folgende Zahlen an:

Es bilden sich aus 100 g umgesetzten Eiweißes:

Fleisch	58
Casein	48
Eieralbumin	54
Serumalbumin	55
Gelatine	65
Fibrin 5.	53
Edestin	65
Zein	53
Gliadin	80

Als stärkste zuckerbildende Substanz erwies sich also Gliadin.

Von zahlreichen Autoren (LÜTHJE, FALTA, MOHR, STRADONSKI, v. NOORDEN, THERMAN u. a.) wurde behauptet, die verschiedenen Eiweißkörper beeinflussen in quantitativ verschiedener Weise die Glykosurie des Diabetikers. Eine allgemein gültige Skala läßt sich nicht aufstellen. Nach v. NOORDENS Erfahrung beeinflussen Casein und Fleischeiweiß die Zuckerausscheidung am stärksten.

¹ MACLEOD: Kohlehydratstoffwechsel 1926. ² LUSK: *Erz. Physiol.* **12**, 315 (1912).

³ JANNEY u. Mitarbeiter: *J. of biol. Chem.* **20**, 321 (1915); **22**, 203 (1915); **23**, 71 (1915).

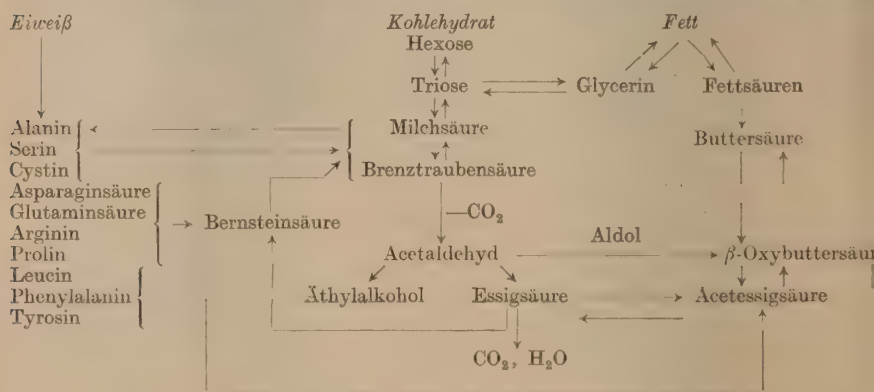
in der Mitte halten sich die Eiweißkörper der Leguminosen, am unteren Ende der Skala stehen Eiereiweiß und die Eiweißkörper der Cerealien (Weizen, Roggen, Hafer). Jedoch berichten andere Autoren (ROSENFELD, SALOMON), daß die Art des Eiweißes ohne Belang für die Größe der Glykosurie sei. Die klinischen Beobachtungen sind jedoch für die Beantwortung der Frage nicht recht verwertbar¹.

e) Die Zuckerbildung aus Fett.

Während die Zuckerbildung aus Eiweiß, wie im vorigen Abschnitte hervorgeht, jetzt zu den gesicherten Tatsachen der Stoffwechselphysiologie gehört, unterliegt die Frage, ob auch Fett in Zucker übergehen kann, noch immer lebhafter Erörterung. Es handelt sich bei dieser Frage nur darum, ob aus Fettsäuren Zucker entstehen kann; daß aus der anderen Komponente des Fettes, dem Glycerin, Zucker gebildet wird, bezweifelt niemand mehr. Auf die Besprechung dieses Problems soll an dieser Stelle verzichtet werden, weil es von JOST in dem Kapitel über den intermediären Stoffwechsel der Fette an anderer Stelle dieses Bandes ausführlich erörtert wird. (S. 606 ff.)

3. Die Beziehungen des intermediären Kohlehydratstoffwechsels zu anderen intermediären Stoffwechselvorgängen.

Wenn in den vorhergehenden Kapiteln Zuckerabbau und Zuckeraufbau getrennt betrachtet wurden, so darf dadurch nicht die Vorstellung erweckt werden, als ob beide Prozesse im intermediären Stoffwechsel nun auch tatsächlich ganz unabhängig voneinander verliefen. Gerade das Gegenteil ist der Fall. Abbau und Aufbau von Zucker sind vielmehr weitgehend miteinander verknüpfte Vorgänge. In diesem Sinne spricht, daß die auf dem Hauptwege des Zuckerabbaues gelegenen Reaktionen bis zur oxydativen Phase reversibel sind.



Aus dem nebenstehenden Schema geht weiter hervor, daß der Zuckerstoffwechsel in enger Beziehung zum intermediären Eiweiß- und Fettstoffwechsel steht. Bestimmte Reaktionen vermitteln diesen Zusammenhang. Wichtigstes Bindeglied zwischen Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsel ist die Brenztraubensäure, denn sie ist Zwischenprodukt bei der synthetischen Zuckerbildung aus Aminosäuren des Eiweißes, wie für Alanin durch das Experiment erwiesen, für Serin und Cystin wahrscheinlich ist. Weniger klar ist zur Zeit noch, wie aus den anderen zuckerbildenden Aminosäuren, Asparaginsäure, Glutaminsäure,

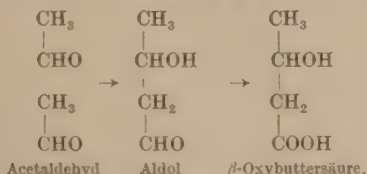
¹ Lit. bei v. NOORDEN u. ISAAC: Die Zuckerkrankheit. Berlin 1927.

Arginin und Prolin Glucose entsteht. Manches spricht dafür (s. S. 523 ff.), daß auch hier der Weg unter intermediärer Bildung von Bernsteinsäure über Brenztraubensäure führt.

Beim Alanin konnte auch zum ersten Male der umgekehrte Vorgang, nämlich Aufbau von Aminosäuren aus Produkten des Zuckerstoffwechsels, gezeigt werden. EMBDEN und SCHMITZ¹ fanden bei der Durchströmung der überlebenden Hungerleber mit dem Ammoniumsalz der Brenztraubensäure Auftreten von Alanin im Durchströmungsblute, auch erfolgte Alaninbildung aus d-Milchsäure bei Gegenwart von Ammoniak, und schließlich konnte gezeigt werden, daß bei Durchblutung glykogenhaltiger Lebern mit Ammoniaksalzen Alanin auftritt (H. FELLNER²). Die hiernach sichergestellte biologische Synthese von Aminosäuren aus Ammoniak und Spaltungsprodukten der Kohlehydrate weist ganz allgemein auf Beteiligung der Kohlehydratabkömmlinge beim Aufbau N-haltiger Stoffe im Organismus hin. Auch andere Befunde, wie z. B. die von SPIRO³ beobachtete Bildung von Pyrazindicarbonsäure nach intravenöser Injektion von Glykokoll und Fructose weist auf die Möglichkeit intermediärer Reaktionen zwischen den sehr reagiblen Spaltungsprodukten des Zuckers mit Ammoniak oder anderen N-haltigen physiologischen Substanzen hin. Wie sehr aber Kohlehydrat- und Eiweißabbau ineinandergreifen, zeigen auch neuere Versuche NEUBERGS⁴ über den Abbau von Aminosäuren durch Methylglyoxal.

Die Verbindung zwischen Fett- und Kohlehydratstoffwechsel wird ebenfalls durch eine Reihe intermediärer Vorgänge hergestellt. Die Bildung von Glycerin, des einen Bestandteiles des Fettes, ist eine Nebenreaktion beim Zuckerabbau. Bei Durchblutung der überlebenden Leber unter Zusatz von Glycerinaldehyd entstehen beträchtliche Mengen von Glycerin, ebenso in mit Glycerinaldehyd versetztem Organbrei (EMBDEN, SCHMITZ und BALDES⁵). Es handelt sich hier wahrscheinlich um den gleichen Vorgang wie bei der Bildung von Äthylalkohol aus Acetaldehyd (s. S. 504). Dennoch dürfte Glycerinaldehyd die Hauptquelle des im Organismus beim Zuckerabbau entstehenden Glycerins sein. Bei Durchblutung der glykogenreichen Leber konnte allerdings Glycerin nicht nachgewiesen werden, offenbar weil unter diesen Bedingungen die Bildung von Glycerin zu langsam verläuft, um neben dem gleichzeitigen Glycerinverbrauch bemerkbar zu werden (SCHMITZ⁶).

Eine weitere Verbindung zwischen Zucker und Fett stellt der Acetaldehyd dar. Denn dieser kann, wie E. FRIEDMANN⁷ in Durchblutungsversuchen zeigte wahrscheinlich durch Aldolkondensation in β -Oxybuttersäure bzw. Acetessigsäure übergehen⁸:



Vielleicht führt ein anderer Weg vom Acetaldehyd zu Acetessigsäure über Essigsäure. Diese kann in der überlebenden Leber leicht zu Acetessigsäure

¹ EMBDEN u. SCHMITZ: Biochem. Z. **29**, 423 (1910).

² FELLNER: Biochem. Z. **38**, 414 (1911). ³ SPIRO: Hofmeisters Beitr. **10**, 277 (1907)

⁴ NEUBERG u. KOBEL: Biochem. Z. **185**, 477 (1927); **188**, 197 (1924).

⁵ EMBDEN, SCHMITZ u. BALDES: Biochem. Z. **45**, 174 (1912).

⁶ SCHMITZ: Biochem. Z. **45**, 18 (1912).

⁷ FRIEDMANN: Hofmeisters Beitr. **11**, 202 (1908).

⁸ Vgl. auch JOST: Dieses Handb., dies. Bd. S. 606 ff.

synthetisiert werden (LOEB¹). Auf diese Weise wird die niemals bezweifelte Bildung von Fettsäuren aus Kohlehydraten auch chemisch verständlich. Ob auch der umgekehrte Weg, die Bildung von Kohlehydrat aus Fettsäuren, stattfindet, wird an anderer Stelle von JOST² besprochen. Dort wird erörtert, welche Schwierigkeiten sich der chemischen Erfassung des Problems der Bildung von Zucker aus Fett zur Zeit noch entgegenstellen, und auch auf die Möglichkeit hingewiesen, daß die beim stufenweisen Abbau der Fettsäuren sich bildenden Essigsäurereste unter Zusammentritt zu Bernsteinsäure zur Zuckerbildung verwendet werden können. (Siehe das obenstehende Schema.)

Wir sehen also, daß es einen in sich abgeschlossenen Stoffwechsel einer bestimmten Nährstoffgruppe nicht gibt. Durch ihre intermediären Produkte greifen vielmehr die Dissimilations- und Assimilationsprodukte aller Nährstoffe ineinander.

IV. Die Beziehungen zwischen KH-Abbau und -Synthese. (Die Pasteur-Meyerhofsche Reaktion.) Der quantitative Anteil der einzelnen Gewebe an den Phasen des KH-Umsatzes.

Es wurde schon darauf hingewiesen, daß einzelne Organe am Umbau der KH in verschieden großem Ausmaße beteiligt sind; sei es, daß bestimmte Ausgangsstufen in einzelnen Organen überwiegend vertreten sind, wie in der Leber das Glykogen (als Stapelform), oder sei es, daß infolge Funktionsdifferenzierung einzelne Gewebe zu einer Abbau- oder Aufbaufunktion sich mehr befähigt erweisen als andere. Es war aus dem eingangs erwähnten Zitat aus dem Buche CLAUDE BERNARDS (S. 492) ersichtlich, daß er schon eine erhöhte Fähigkeit zur Glykolyse der Milchsäurebildung im embryonalen Gewebe feststellen konnte. Fernerhin war z. B. darauf hingewiesen worden, daß die Leber in einem höheren Umfange zur Zuckersynthese aus Milchsäure befähigt erscheint als andere Gewebe des Warmblüterorganismus.

Zur Grundlage einer zusammenhängenden Besprechung des Anteils der einzelnen Organe am KH-Umsatz ist es zunächst notwendig, die einzelnen Phasen des KH-Stoffwechsels gegeneinander abzugrenzen und in ihrer Bedeutung für den Gesamtstoffwechsel zu erfassen.

1. Die einzelnen Phasen des KH-Umsatzes in ihrer Verknüpfung.

Wir unterscheiden zwischen der Befähigung eines einzelnen Organs zum anaeroben KH-Abbau, d. h. der stufenweisen Verkleinerung des KH-Moleküls im Tierkörper bis zur Milchsäure (Milchsäuregärung) bzw. bis zu Äthylalkohol und Kohlensäure bei der pflanzlichen Gärung, und andererseits der Fähigkeit zur Resynthese der Spaltprodukte zu ihren Ausgangsstoffen unter gleichzeitiger Oxydation als Energielieferant.

In seiner Arbeit über das Wesen des Pankreasdiabetes (1920) schreibt LESSER³: „Umgekehrt läßt sich am herausgeschnittenen Froschmuskel zeigen, daß dieser beim normalen und pankreasdiabetischen Tiere genau in der gleichen Weise KH zum Verschwinden bringt. Diesen Vorgang will ich im folgenden mit dem Ausdruck Glykolyse bezeichnen. Darunter soll verstanden werden, daß die Gesamtmenge der KH im Muskel abnimmt, ohne daß etwas darüber ausgesagt werden soll, ob es sich dabei um einen oxybiontischen oder einen anoxybiontischen Vorgang handelt.“ Es erscheint uns aber heute von wesentlicher Bedeutung zu wissen, ob im Muskel das KH nur bis zur Milchsäure ab-

¹ LOEB: Biochem. Z. **47**, 113 (1912).

² JOST: Dieses Handb., dies. Bd. S. 696ff.

³ LESSER: Biochem. Z. **103**, 1 (1920).

gebaut oder auch weiterhin oxydiert worden ist; nicht nur weil wir im Falle der Milchsäurebildung noch die Möglichkeit einer Rückbildung zu Zucker vor uns sehen, sondern auch weil in der Betrachtung, die LESSER unternimmt, noch nicht die scharfe Trennung der zwei verschiedenen Fermentsysteme zum Ausdruck kommt, einmal des glykolytischen Fermentkomplexes, auf den — wie wir sahen — das Pankreas bzw. Insulin ohne Einfluß ist, und andererseits des Oxydationssystems der Zelle, bei dem es eine Rolle zu spielen scheint. Obwohl in allen Zellen beide Systeme enthalten sind, so erscheint doch die Wirksamkeit des einzelnen Fermentkomplexes von Fall zu Fall großen Verschiedenheiten unterworfen zu sein, worauf auch bedeutsame Leistungsdifferenzierungen beruhen. MEYERHOF gebührt das Verdienst, die Gegenüberstellung beider Prozesse am biologischen Substrat quantitativen Untersuchungen unterzogen und ihre allgemeine Bedeutung erkannt zu haben. Die Klarheit seiner Ergebnisse beruht vor allem darauf, daß er die gegenseitige Beziehung der Spaltungs- und Oxydationsvorgänge in zahlenmäßige Formulierung gebracht hat. Das Wesentliche dieser gegensätzlichen Verknüpfung liegt darin, daß die bei der Verbrennung eines Teiles der gebildeten Milchsäure freiwerdende Energie für eine Resynthese eines mehrfachen Anteils von Milchsäure zu KH nutzbar gemacht werden kann. Dient der anaerobe KH-Abbau, die Glykolyse, dem Kraftstoffwechsel, so wird durch die oxydative Phase der größte Teil des Ausgangssubstrates für weitere Arbeitsleistung wiedergewonnen: Erholungsphase (Nomenklatur für die Muskelkontraktion). Wenn im anaeroben Prozeß KH glykolytisch worden ist, die oxydative Resynthese jedoch nicht auf Kosten von KH, sondern etwa von Fettanteilen sich vollzieht, so ist eine volle Arbeitsfähigkeit unter Ausschaltung alimentärer KH-Zufuhr für längste Zeit gewährleistet. Dieser Grenzfall ist ebenfalls von MEYERHOF untersucht und für denkbar erachtet, wenn auch noch nicht mit experimenteller Sicherheit erwiesen worden¹. Für die Beurteilung des Problems der KH-Neubildung aus Eiweiß und Fett, vor allem im diabetischen Organismus, ist dieser Gesichtspunkt von höchster Bedeutung. Im folgenden aber sollen nur Untersuchungen zur Betrachtung herangezogen werden, die *ausschließlich* auf den Umsatz von KH sich beziehen.

Die grundlegenden ersten Untersuchungen über das Verhältnis von Atmung zu Gärung unter Sauerstoffabschluß führen auf PASTEURS Hefestudien zurück, der schon fand, daß in Anwesenheit von Sauerstoff die Hefezelle atmet, während, wie er glaubte, bei Anaerobiose die Gärung als energieliefernde Reaktion alternierend eintrete. Nun ergibt sich aber, daß bei verschiedenen Hefesorten das Verhältnis von Atmung zu Gärung bei Sauerstoffentziehung variiert. Läßt man Bierhefe statt in Phosphatlösung in Zuckerlösung gären, so steigt ihre Atmung auf das Doppelte; bei Preßhefen unter gleichen Bedingungen auf das Zehnfache. „Diese große Atmung hat einen ganz bedeutenden Einfluß auf die Gärung; hier sinkt im Sauerstoff die Zuckergärung auf ein Drittel, ja in manchen Fällen auf ein Zwölftel der anaeroben Größe. Wieviel sie sinkt, hängt ausschließlich vom Sauerstoffverbrauch und der anaeroben Gärung ab²; denn in allen Fällen bringt dieselbe Sauerstoffmenge denselben Gärumsatz zum Verschwinden. Der Spaltungsoxydationsquotient

rückgängig gemachter Gärumsatz in Mol Zucker

Oxydationsumsatz in Mol Zucker

liegt in allen Versuchen zwischen 4.0 und 8.7, er ist durchschnittlich 6.“ Der Quotient ist ja von der absoluten (anaeroben) Höhe des Gärungsumsatzes und der Atmungsgröße nicht abhängig, sondern nur von ihrem gegenseitigen Ver-

¹ MEYERHOF: Dieses Handb. 8, 1. Teil.

² D. h.: Gärung unter Sauerstoffabschluß.

hältnis; er ist gewissermaßen die Konstante einer biologischen Reaktion. So wird die anaerob entwickelte Energie nicht aerob durch Oxydationsenergie ersetzt, sondern durch die Oxydation wird das chemische Potentialgefälle wieder gewonnen. „Die Sauerstoffatmung, die ein an sich unabhängiger Prozeß ist, greift in diesen Spaltungsumsatz ein, in dem sie unter Aufwand einer verhältnismäßig kleinen Substanzmenge ihre Energie für die Resynthese zur Verfügung stellt; sie steht also im Dienste der Stoffersparnis.“¹ Der Gedankengang PASTEUR ist damit bestätigt, wenn auch in der Auffassung modifiziert worden. Daß er zu seiner Anschauung kam, lag an seinem Versuchsobjekt.

Variiert man die Intensität der Atmung durch abgestufte Vergiftung des Atmungsfermentes, so kann man die Analogie zu den verschiedenen Hefensorten künstlich hervorrufen und bei der kompletten Vergiftung schließlich zu dem gleichen Effekt kommen, wie in sauerstofffreier Atmosphäre mit der Einschränkung, daß nur etwa 10% der Atmung nicht durch KCN vergiftet werden können. Für die dabei veratmete Sauerstoffmenge gilt natürlich der Oxydationsquotient. Bemerkt sei, daß durch zu hohe Konzentrationen von KCN freilich auch das glykolytische Ferment vergiftet werden kann; doch liegt die hierzu erforderliche Menge wesentlich höher.

Sehr bemerkenswert ist, daß wir direkt die Möglichkeit haben, Atmung und Gärung nebeneinander zu bestimmen, indem wir das Ferment vergiften, welches die Resynthese mit der Milchsäureoxydation verknüpft. Blausäure-äthylester läßt die Atmung nahezu unbeeinflußt, hemmt jedoch die Resynthese der anaeroben Spaltprodukte; er hebt somit den PASTEUR-MEYERHOFSchen Prozeß auf. Hierdurch ist wahrscheinlich gemacht, daß neben dem Fermentkomplex der KH-Spaltung, den MEYERHOF isoliert hat (S. 485), und demjenigen der Oxydation, in dem ein häminartiger Eisenkomplex das Atmungsferment darstellt (WARBURG), noch ein drittes Fermentsystem besteht, welches die chemische Koppelung der Oxydation mit der Resynthese bewirkt.

Von der Erörterung der alkoholischen Gärung soll im folgenden abgesehen werden. Sie stellt nur insofern einen Spezialfall gegenüber der im menschlichen und tierischen Organismus allein vorkommenden Milchsäuregärung dar, als im Muskel und anderen Geweben auf der Triosestufe eine Umlagerung in Milchsäure stattfindet, bei der Hefe aber ein weiterer fermentativer Abbau. Doch ist anzunehmen, daß im Falle der Unterdrückung der Gärung durch Atmung bei der Milchsäure- und alkoholischen Gärung der Abbauprozess nur bis zu der C₃-Stufe geht, daß also im Muskel wohl Milchsäure, in den meisten anderen normalen Geweben wohl größtenteils Methylglyoxal und kaum Milchsäure entsteht und daß bei der Hefe auch nur die Methylglyoxalstufe erreicht wird. Denn als das gemeinsame Molekül der gekoppelten Reaktion ist das Methylglyoxal zu betrachten (s. S. 489 ff.). Hätte erst eine Decarboxylierung stattgefunden, so wäre eine Resynthese des gebildeten CO₂ zu KH ja nicht mehr denkbar, und die Atmung könnte dann nie die Kohlensäureentwicklung hemmen. Dies ist aber nicht der Fall.

Im folgenden sollen nun die zahlenmäßigen Verhältnisse am tierischen Organismus einer näheren Erörterung unterzogen werden, um den Anteil der einzelnen Organe an den beiden Phasen des KH-Stoffwechsels und die energetischen Grundlagen dem Verständnis näherzubringen.

2. Die Phasen des Muskelstoffwechsels.

In seiner biologischen Bedeutung sinnfälliger als an der Hefe ist die Zweckmäßigkeit des PASTEUR-MEYERHOFSchen Kreisprozesses im KH-Umsatz an der

¹ MEYERHOF: Naturwiss. 1925, 984.

A. Anaerobe Phase (Kontraktionsphase).

$$5/2 (\text{C}_2\text{H}_4\text{O}) + 5\text{H}_2\text{O} - 8\text{C}$$

$$8\text{CH}_2\text{O} + \text{CH}_2\text{O} + 6\text{O} = 4/n [\text{C}$$


Der Oxydationsquotient ist im vorliegenden Falle $8,2 = 4,1$, d. h. auf

Da bei der Glykolyse von 1 g Glykogenhydrat 180 Calorien frei werden,

bedarf die Resynthese als endotherme Reaktion entsprechender Energiezufuhr.

für $1/g =$ 37

zusammenhang der KH sind b

Übrigens ist die Höhe des Nutzeffektes des oxydativen Abbaues begreif-

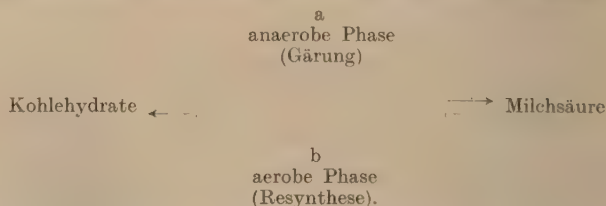
² MEYERHOF: Dieses Handb. 8, 1. Teil, S. 482.

was wir über die Rolle der Leber bei der Resynthese der Milchsäure erörtert haben (s. S. 492 ff.) für einen weitgehenden Anteil anderer Organe am Aufbau-prozeß sprechen.

3. Weitere Analyse der einzelnen Phasen und ihrer gegenseitigen Beziehung.

Der weiteren Betrachtung des zahlenmäßigen Anteils der einzelnen Organe am KH-Umsatz soll im folgenden die heute übliche Bezeichnungsweise zugrunde gelegt werden. Es wird auf Basis manometrischer Untersuchungen der Sauerstoffverbrauch sowie die aerob und anaerob gebildete Milchsäure berechnet¹, die sich in einem bestimmten Zeitraum bei dem Stoffwechsel von Gewebsschnitten in Nährflüssigkeiten (Ringerlösung, Serum) bildet.

Das von MEYERHOF angegebene Schema läßt sich in folgender Weise darstellen:



Die Größe *a*, die anaerobe Glykolyse ist eine für jedes Gewebe feststehende Konstante.

Die Größe *b* ist abhängig von der Intensität der Atmung. Das Verhältnis

$$\frac{\text{zum Verschwinden gebrachte Milchsäure}}{\text{durch Atmung verbrauchte Milchsäure}} = \frac{\text{resynthetisierte KH}}{\text{oxydierte KH}}$$

wird als *Meyerhofscher Quotient* bezeichnet. Ob wir annehmen, daß Milchsäure direkt oder erst nach Resynthese zu KH verbrannt werden kann, ist für die Bilanz ohne Bedeutung.

So erhellt aus dem MEYERHOF-Quotienten die Wirkung der Atmung, ihr Nutzeffekt hinsichtlich der Resynthese bzw. hinsichtlich der Unterdrückung der Bildung von Gärungsmilchsäure. Bei maximaler Wirkung der PASTEURschen Reaktion kann durch 1 Mol veratmeten Sauerstoffs (= $\frac{1}{3}$ Mol Milchsäure) bis zu 2 Mol Milchsäure am Erscheinen verhindert werden.

Für die Betrachtung des Meyerhof-Quotienten ist nur notwendig, das Verhältnis

$$\frac{\text{Differenz: anaerobe minus aerobe Glykolyse}}{\text{oxydierte Milchsäure}} = \frac{\text{rückgängig gemachter Gärungs-}}{\text{satz (in Milchsäure)}} \frac{\text{oxydierte Milchsäure}}{\text{oxydierte Milchsäure}}$$

zu kennen. Derjenige Anteil der Milchsäure, der unter Sauerstoff noch mehr gebildet wird, ohne eine Resynthese zu erfahren, ist indes zur Beurteilung des Stoffwechselcharakters eines Gewebes von höchster Bedeutsamkeit. Er zeigt uns, wieweit der Gewebstoffwechsel „kein reiner Oxydationsstoffwechsel, sondern eine Mischung von Oxydations- und Spaltungsstoffwechsel“² darstellt. In anderen Worten ist er das Maß des Verhältnisses von

$$\frac{\text{Zuckerspaltung}}{\text{Zuckeroxydation}}$$

unter Sauerstoffzutritt (*Warburg-Quotient*). Ein Quotient von z. B. 12 besagt bei Carcinom, daß von 13 Mol Zucker 12 glykolytisch, 1 oxydiert wird.

¹ WARBURG: Biochem. Z. **152**, 51 (1924); **152**, 309 (1924) u. Stoffwechsel der Tumoren. Berlin 1926.

² MEYERHOF: Biochem. Z. **193**, 314 (1928).

4. Der Stoffwechsel der Gewebe in verschiedenen Altersstufen.

Mit zunehmendem Alter nimmt die Glykolyse der Gewebe ab, die Atmung ändert sich indes nicht wesentlich. Es erscheint als Gesetzmäßigkeit, daß das wachsende jugendliche Gewebe, welches größere chemische Energien benötigt, diese größtenteils durch Vermehrung des anaeroben Umsatzes deckt. Freilich, je näher unsere Versuchsbedingungen dem Normalzustand kommen, um so mehr tritt die Milchsäurebildung in den Hintergrund. So verschwindet der geringe Anteil der durch Atmung in Ringerlösung nicht kompensierten Glykolyse, wenn man die Gewebsschnitte bei sonst gleicher Versuchsanordnung in Serum suspendiert¹. Wie schon betont, ist die Zellstruktur so empfindlich, daß bereits bei geringen Läsionen die Milchsäure nicht mehr resynthetisiert wird, sondern als Stabilisationsprodukt auftritt. Es war auch schon darauf hingewiesen worden, daß am durchbluteten Muskel die Erholungsgeschwindigkeit gegenüber dem Sauerstoffmuskel sehr erheblich erhöht ist. Wird aber das Produkt der Milchsäurestufe nicht mehr völlig resynthetisiert, so läßt dies auf eine geringere Wirksamkeit des Oxydationsprozesses auf die Resynthese schließen. Wir erkennen somit, daß dies den empfindlichsten Teil des Fermentsystems der Zelle darstellt.

Die Energie, welche den durch den Atmungssauerstoff unterhaltenen Verbrennungsprozessen entstammt, dient der Resynthese der Milchsäure zu KH. Bei wachsendem normalen Gewebe reicht die normale Atmung stets dazu aus, die gebildete Milchsäure zum Verschwinden zu bringen. Wie in vitro tritt bei Reduktion der Vitalität der Zelle ebenfalls zunächst eine Verminderung der Atmung ein, in zweiter Linie erst eine Herabsetzung der Glykolyse. So beobachten wir auch bei der Bildung des Linsengewebes im Auge, daß an Stelle eines normalen Stoffwechsels nach einer Phase relativ vermehrter anaerober Glykolyse schließlich eine fast minimale Milchsäurebildung bei Ausbleiben von Oxydationsprozessen tritt. Ebenso berechnet sich, daß das Stroma der Erythrocyten (das Hamoglobin muß in Abzug gebracht werden) bei minimaler Atmung noch den Wert einer embryonalen Glykolyse aufweist, während bei kernhaltigen Erythrocyten keine aerobe Glykolyse zutage tritt¹.

5. Der Stoffwechsel des Nervengewebes.

Wir beobachten auch im Körper ähnliche Ausnahmen wie bei den verschiedenen Sorten der Hefe, und es gibt differenzierte Gewebe, die wohl zu einer Glykolyse, im Gegensatz zum Muskel jedoch kaum zur KH-Synthese befähigt sind. Zu dieser Gruppe müssen wir vor allem die Nerven rechnen.

Im Ruhezustand hat die Nervenfaser einen respiratorischen Quotienten von 0,8, auch in Zuckerlösung, was auf Oxydation von Nicht-KH mit Sicherheit schließen läßt. Bestimmt man den Anteil der KH an der Atmung, so zeigt sich, daß die Unterdrückung der Glykolyse noch nicht 50% der Ruheatmung in Anspruch nimmt. Lactat- oder Glucosezusatz steigern die Ruheatmung nicht; es findet also kaum eine KH-Synthese im Nerven statt. Auch bei Nervenreizung finden wir keine Beeinflussung durch KH, da sich keine vermehrte Glykolyse beobachten läßt; die Steigerung der Atmung und des respiratorischen Quotienten bis 1,0 bei Reizung kann auch auf Eiweißoxydation zurückgeführt werden, da der RQ. der Eiweißoxydation, solange keine Harnstoffbildung stattfindet, 0,95 beträgt.

Anschließend an den Stoffwechsel der peripheren Nerven seien einige Worte über den des Gehirns gesagt. Die Atmung des Rattenhirns (LOEBEL)

¹ WARBURG: Kongreßvortrag Inn. Med. 1928.

erwies sich als erheblich beeinflußbar durch Glucose, Fructose, auch durch Milchsäure und Brenztraubensäure, indem letztere wohl erst den Weg über Hexose nehmen. Glykogen selbst steigert die Rattenhirnatmung nicht. Unter Zuckerzusatz steigt auch der R.Q. der grauen Substanz von 0,86 auf über 0,9; eine verstärkte Glykolyse ließ sich aber auch durch die genannten Stoffe nicht erzielen. Diese Tatsache bedeutet, daß die diastatischen und milchsäurebildenden Fermente im Hirn der Ratte weniger vertreten sind, während das Oxydationssystem sich als davon unabhängig und voll arbeitsfähig erweist und besonders auf KH anzusprechen scheint.

Die Nervenleitung im Zustand der Erregung scheint am wenigsten auf KH-Umsatz zu beruhen. Wieweit die Tätigkeit der Ganglienzellen von KH-Energie gespeist wird, ist noch unklar. Ein Mangel an KH hingegen führt zu Reizungszuständen im Gehirn, was dadurch bewiesen wird, daß die hypoglykämischen Krämpfe auf Glucosezufuhr in die Hirngefäße sistieren.

Aus dem Gesagten ist auch zu verstehen, daß die nervöse Substanz nicht lange bei Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr sich lebend erhält, da sie im Gegensatz zum Muskel nicht ihre Energie aus anaeroben Prozessen bestreiten kann. Die pharmakologisch besonders hervortretende K⁺Cl⁻-Empfindlichkeit wird wohl besonders auf dieser Eigentümlichkeit des Nervenstoffwechsels beruhen.

Die Differenzierung nervöser Organe hinsichtlich des Fermentgehaltes erfährt durch Betrachtung der Netzhaut noch einen weiteren Beitrag. Bei der Retina nimmt die Befähigung zur Glykolyse mit zunehmendem Wachstum, d. h. also mit steigender Funktionsdifferenzierung zu. Es kann zwar noch kein Schluß auf die Rolle der Milchsäurebildung bei der spezifischen Sinnesleistung der Netzhaut gezogen werden, doch liegt die Vermutung nahe, daß die Glykolyse als Hauptspender des Energieverbrauchs bei der Sinnesleistung der Retina beansprucht wird.

Die Erörterung des Stoffwechseltypus anderer tierischer Gewebe erübrigt sich. Je geringer das Wachstum und die Abnutzung der Zelle eines Organs erscheint, desto geringer ist der glykolytische Umsatz und die Atmung. So erklärt sich, daß die Werte für Bindegewebe nahezu Null betragen (WARBURG¹).

6. Der Stoffwechsel der Tumoren².

Haben wir erörtert, daß jugendliches Gewebe seinen Energiebedarf vornehmlich durch Glykolyse deckt, so ist in diesem Zusammenhang der Stoffwechsel der Tumoren von Interesse. Mit steigender Malignität nimmt die Glykolyse im Verhältnis zur Atmung zu. Mit dem embryonalen Gewebe haben die Tumoren dieses Vorwiegen der anaeroben Energiebelieferung gemeinsam. Doch ist die volle Lebensfähigkeit wachsenden Tumorgewebes ebenso wie an die Anwesenheit von Sauerstoff an eine starke Glykolyse gebunden: WARBURG hat zwar Tumoren 3—5 Tage sauerstofffrei in Zuckerlösung aufbewahrt³ und dann nach Verimpfung noch lebensfähig gefunden. Die für Erhaltung des Lebens notwendige Energie kann also — und dies ist seine Besonderheit — das Carcinom völlig anaerob eine Zeitlang decken. Ebenso genügt Glykolyse allein auch einige Zeit. Hemmt man jedoch Atmung und Glykolyse, so ist Gewebstod die Folge. Auf dieser Überlegung beruhen Versuche von O. WARBURG und A. FISCHER, die Ratten in sauerstoffarmer Atmosphäre längere Zeit hielten; da der große Rattentumor vom Blute her nur zu 50% des Bedarfs mit KH, infolge des Gasgemisches

¹ WARBURG: *Biochem. Z.* **184** (1927).

² WARBURG: *Der Stoffwechsel der Tumoren*. Berlin: Julius Springer 1926.

³ OKAMOTO: *Biochem. Z.* **160**, 52 (1925).

nur im arteriellen Teil ausreichend mit Sauerstoff versorgt war, starben größte Partien des Tumors ab. Der grundlegende Unterschied des Tumorwachstums zum Wachstum normalen Gewebes liegt demnach nicht in dem Auftreten von Milchsäure unter den Bedingungen des Sauerstoffmangels, sondern in der zu geringen Wirkung der Atmung auf die Gärung; obwohl die Atmung im Vergleich zu anderen Geweben nicht zu klein ist, reicht sie im Tumor zur Unterdrückung der Glykolyse nicht mehr aus. So finden wir auch in den abführenden Venen der Tumorgebiete einen höheren Milchsäurespiegel als in den zuführenden, während in normalen Körperbezirken kein so erheblicher Unterschied zu beobachten ist. Neuere Versuche haben freilich gezeigt, daß auch Tumoren in vitro unter günstigen Bedingungen (Serumsuspension) nicht in so hohem Maße glykolysieren wie in den Versuchen mit Ringerlösung (Abnahme der aeroben um die Hälfte)¹. An der prinzipiellen Einteilung ändert sich durch diese Beobachtungen wohl nichts, da die Tumorgewebe, unter gleichen Bedingungen verglichen, trotzdem am stärksten glykolysieren. Wie hoch die Gärung sein kann, erhellt daraus, daß der durchschnittliche Anteil der Milchsäurebildung von Tumoren in einer Stunde 5—10% des Gewebsgewichtes ausmacht.

Es geht nicht an, in dem gestörten KH-Stoffwechsel des Carcinoms die direkte Ursache des Tumorwachstums zu sehen. Das Agens, welches Tumoren erzeugt, wird wohl auch die Fermentveränderungen, die zu so hohem Umsatz führen, hervorrufen. Die Störung im KH-Umsatz ist wohl nur als ein Faktor des Tumorwachstums, nicht aber als die direkte Ursache vermehrter Zellproliferation und der toxischen Wirkung maligner Tumoren auf den Gesamtstoffwechsel anzusehen².

7. Der Stoffwechsel anderer Gewebe³.

An die Betrachtung der tierischen Gewebe könnte man — würde es nicht den Rahmen dieses Kapitels überschreiten — in gleicher Weise die Erörterung des Stoffwechsels anderer Zellen anschließen. Um die allgemeine biologische Geltung der behandelten Stoffwechselgesetze klarzustellen, sei wenigstens erwähnt, daß man die zahlenmäßige Beziehung der Glykolyse zu der oxydativen Synthese der KH auch in der grünen Pflanze aufgefunden hat. Auch Nichtchlorophyllträger unterliegen der gleichen Gesetzmäßigkeit; denn für Bakterien ist ebenso in zahlreichen Fällen die Regel besttätigt worden. Von der Hefezelle war eingangs schon die Rede. So ist im großen bereits jede Hauptgruppe von Lebewesen auf die Möglichkeit, die KH anaerob zu ihrem Energiebedarf zu verwerten und die Spaltprodukte oxydativ zu resynthetisieren, untersucht und dazu befähigt befunden worden.

8. Zusammenfassung.

Das im vorstehenden Gesagte sei in folgendem Schema nächste Seite noch einmal zusammengefaßt.

In diesem Schema ist das durch Blausäure-Äthylester zu vergiftende Ferment, welches die PASTEURsche Reaktion auslöst, als Koppelungsferment bezeichnet worden. Durch seine Wirkung wird die bei der Oxydation freiwerdende Energie auf den synthetischen Prozeß übertragen. Das Ferment,

¹ KUNAMONIDO, S.: Biochem. Z. **193**, 314 (1928).

² Doch nimmt WARBURG neuerdings an, daß Milchsäurebildung für das Wachstum ein wesentlicher Faktor ist, und HENTSCHEL (Klin. Wschr. **1928**, S. 1086) hat gezeigt, daß das Wachstum junger Tiere durch reichliche O₂-Zufuhr gehemmt wird, wobei der Milchsäuregehalt der jungen Tiere (auf die Gewichtseinheit bezogen) geringer ist als der normaler Tiere.

³ WARBURG: Zitiert auf S. 534, Anm. 2.

Schematische Übersicht über die Fermentsysteme des KH-Umsatzes.

Phase	Chemische Stufe	Ferment-komplex	Struktur-gebunden?	Förderung durch	Hemmung durch	Natur des Ferments
<i>Anaerob</i> (Glykolyse)	Polysaccharid ↓ a Hexose	<i>Diastat.</i> (a)	Nein	NaCl Adrenalin (in vivo)	Insulin (in vivo)	Durch Adsorption aus Lösung konzentriert
	↓ b [über Methylglyoxal]	<i>Glykolyt.</i> (b) mit Aktivator und Co-Ferment	Nein	Coffein Arseniat	Fluorid Oxalat	dito
<i>Aerob</i> (Pasteur-Meyerhof-Prozeß)	Milchsäure ↓ c CO ₂ H ₂ O	<i>Ketoaldehymutase</i>	Nein	—	—	—
	↓ d Kohlenhydrat	<i>Oxydativer</i> (c)	Nein	Insulin Thyroxin	KCN CO Adrenalin	<i>Hämin-komplex</i> Feist die aktive Gruppe
		<i>Kopplungs-ferment</i> (d)	An die intakte Zelle gebunden	—	Blausäure-Äthylester	— Nicht isoliert
		<i>Synthetisch.</i> (e)	An die intakte Zelle gebunden	Insulin (?)	Zellschädigung Asphyxie	Identität mit Diastase unwahrscheinlich — nicht isol.

welches die Spaltungsvorgänge rückgängig macht, ist noch in keiner Weise aus der lebenden Zelle zu isolieren gewesen. Ja schon geringe Beschädigungen der Zellstruktur heben seine Wirkung auf. Daher die Schwierigkeit und geringe Zahl von Untersuchungen, die z. B. in der überlebenden Leber eine Glykogen-Neubildung nachweisen konnten (s. S. 511 ff.). Wenig wahrscheinlich ist, daß eine Identität der abbauenden mit den vermuteten synthetischen Fermenten besteht. Zahlreiche Versuche verschiedener Autoren, durch Umkehr der Diastase-wirkung zu höheren KH zu kommen, sind als gescheitert zu betrachten. Ermutigend zu diesen Versuchen waren einige Beobachtungen über Reversion von anderen Fermentprozessen in vitro, die zu Polymerisation von KH geführt haben¹.

V. Die Koordination des Kohlehydratstoffwechsels.

In den früheren Abschnitten wurde der biologische Chemismus des Abbaues und des Aufbaues der Kohlehydrate besprochen. Diese Prozesse gestatten dem Organismus einerseits, die in den Kohlehydraten ruhende Energie zu verwerten, andererseits durch Stapelung und Neubildung von Kohlehydrat für dauernde Bereitstellung desselben zu sorgen. Das zweckmäßige Ineinandergreifen dieser Vorgänge wird durch einen neurohormonalen Regulationsmechanismus gesteuert. Er prägt sich am deutlichsten im Verhalten des Blutzuckers aus, dessen weitgehende Konstanz Ausdruck des unter normalen Verhältnissen bestehenden Gleichgewichts zwischen Zuckerzufluß bzw. Zuckerbildung einerseits, Zucker-Verwertung andererseits ist. Die Regulation bewirkt also, daß bei ungenügender Zufuhr von Kohlehydrat oder bei starkem Bedarf der Nachschub von Zucker

¹ Vgl. C. OPPENHEIMER: Die Fermente, 1926.

ins Blut konstant bleibt, andererseits bei steigendem Blutzuckerspiegel der Überschuß durch Abbau und Stapelung verwertet wird.

Die Leber sorgt für den Zuckerbedarf der peripheren Organe, indem sie nach Maßgabe des Bedarfs Glykogen mobilisiert oder bei Erschöpfung ihrer Glykogenvorräte den in ihren Zellen aus Nichtkohlehydrat gebildeten Zucker zur Verfügung stellt. Ausschaltung der Leber aus dem Stoffwechsel führt daher zu Zuckerverarmung des Blutes. MINKOWSKI¹ hat als erster im Jahre 1886 bei entlebten Gänsen das Schwinden des Zuckers aus dem Blute kurz vor dem Tode der Tiere festgestellt. In Ergänzung seiner Versuche fand KAUSCH² bei leberexstirpierten Vögeln 5 Stunden nach Entfernung des Organs den Blutzucker bereits auf die Hälfte des Normalwerts abgesunken und nach 10 Stunden nur noch Spuren von Zucker im Blute. Beim Säugetier wurde ebenfalls nach Exstirpation der Leber Absinken des Blutzuckers beobachtet, ebenso nach anderen Eingriffen (Gefäßunterbindung, Ecksehe Fistel, Giftwirkungen), welche ebenfalls eine weitgehende Ausschaltung der Leber bewirken, allerdings keine so klaren Verhältnisse schaffen, wie die völlige Entfernung des Organs³.

Diese Versuche, welche bereits die Bedeutung der Leber als eines für den normalen Ablauf des Kohlehydratstoffwechsels unbedingt notwendigen Organs erwiesen, wurden durch die in neuester Zeit durchgeführten Untersuchungen von MANN und MAGATH⁴ in wertvollster Weise ergänzt.

Durch eine geistvoll erdachte mehrzeitige Operationsmethode gelang es diesen Forschern, Hunde, welche sonst den Eingriff nur wenige Stunden überleben, längere Zeit am Leben zu erhalten und an ihnen die verschiedensten Untersuchungen auszuführen. Auch sie zeigten zunächst, daß nach Leberexstirpation der Blutzucker innerhalb von 5–10 Stunden auf ganz niedrige Werte absinkt (etwa 0.03%). Die Tiere sterben alsdann unter den Erscheinungen des von den Autoren beschriebenen hypoglykämischen Symptomenkomplexes. Im Stadium der Hypoglykämie kann aber durch Injektion von Traubenzucker das Leben der Versuchstiere erhalten werden und der Blutzucker vorübergehend auf ein normales Niveau gebracht werden. Nach einiger Zeit tritt wieder Absinken des Blutzuckers ein, das erneute Zufuhr von Traubenzucker erforderlich macht. Die Wirkung des Traubenzuckers ist nicht an besondere Art der Zufuhr gebunden, sie tritt sowohl bei intravenöser wie oraler oder sonstiger Verabfolgungsweise ein.

Bei dieser Wirkung des Traubenzuckers handelt es sich um spezifische Ersatztherapie, durch welche dem leberlosen Organismus im Stadium höchsten Bedarfs an Zucker dieser von außen zugeführt wird. Entfernung der Leber bedingt also Fehlen des Zuckernachschubs ins Blut.

Von großem Interesse für die Kenntnis der Leberfunktion ist weiter, daß Glucose bei der Beseitigung der hypoglykämischen Erscheinungen mit gleicher Wirkung nur durch Glykogen ersetzt werden kann, weil dieses durch ein im Blute des Hundes vorhandenes diastatisches Ferment außerordentlich schnell in Glucose umgewandelt werden kann (COMPTON⁵). In geringerem Grade als Traubenzucker erwiesen sich Maltose, Mannose und Galaktose wirksam. Erstere wird durch rasches Auftreten von Maltase im Blute in Glucose gespalten (COMPTON). Die beiden anderen Zucker scheinen demnach auch außerhalb der Leber in gewissem Umfange in Dextrose umgewandelt zu werden. Lävulose dagegen erwies sich als wirkungslos. Offenbar wird diese nur in der Leber in Dextrose

¹ MINKOWSKI: Arch. f. exper. Path. **21**, 41 (1886).

² KAUSCH: Arch. f. exper. Path. **39**, 219 (1897).

³ Ausführliche Angaben bei F. ROSENTHAL: Erg. inn. Med. **33**, 63 (1928).

⁴ MANN u. MAGATH: Erg. Physiol. **23**, 212 (1924).

⁵ COMPTON: Biochem. J. **15**, 681 (1921); **16**, 460 (1922); **18**, 172 (1924).

umgelagert; daß dies hier sehr schnell und fast quantitativ erfolgt, zeigte ISAAC in Durchblutungsversuchen an der überlebenden Hundeleber.

Auch hinsichtlich der synthetischen Zuckerbildung kann die Funktion der Leber durch andere Organe kaum in genügendem Maße ersetzt werden. Schon MINKOWSKI hat bei seinen entlebten Gänsen Auftreten von Milchsäure im Harn beobachtet, ohne daß er diesen wichtigen Befund bei dem damaligen Stande des Wissens in seiner ganzen Bedeutung werten konnte. Erst v. NOORDEN und EMBDEN¹ haben im Jahre 1906 in einer programmatischen Abhandlung auf die hohe biologische Bedeutung der Regeneration der im Stoffwechsel gebildeten Milchsäure hingewiesen und als Ort, wo diese stattfindet, die Leber bezeichnet. Sie haben damals bereits von einem chemischen Kreislauf der Kohlehydrate gesprochen. Ganz in diesem Sinne erwies sich in den neuen Versuchen von MANN und MAGATH Zufuhr von Milchsäure und auch anderen zuckerbildenden Substanzen (Glycerin, Brenztraubensäure) ohne Wirkung auf die Hypoglykämie der leberlosen Hunde. Daraus geht hervor, daß die Resynthese der im Muskel gebildeten Milchsäure zu Zucker bzw. Glykogen hauptsächlich in der Leber erfolgt. Wenn auch, wie MEYERHOF fand, der isolierte Muskel die bei seiner Arbeit entstehende Milchsäure in Glykogen zurückverwandeln kann, so spricht doch der erwähnte Befund am leberexstirpierten Tiere dafür, daß im Gesamtorganismus des Säugetiers dieser Vorgang, wenn auch nicht ausschließlich, so doch ganz vorwiegend in der Leber sich abspielt. Im gleichen Sinne sprechen auch die S. 494 erwähnten Versuche von JANSSEN und JOST.

Daß die Funktion der Leber, Milchsäure zu Zucker zu resynthetisieren, durch hepatotrope Gifte geschädigt wird, zeigte ISAAC² im Durchblutungsversuch an der überlebenden Leber phosphorvergifteter Hunde. Diese erwies sich im Gegensatz zur Leber normaler Tiere unfähig, aus Milchsäure Zucker zu bilden. Auch den erhöhten Milchsäuregehalt des Blutes leberkranker Menschen hat man auf eine Störung der Leberfunktion zurückgeführt (SCHUMACHER³, ADLER und LANGE⁴, NOAH⁵, BECKMANN⁶). Vielleicht ist auch die von EPPINGER⁷ festgestellte Erhöhung des Milchsäurespiegels im Blute von Kranken mit Kreislaufinsuffizienz wenigstens zum Teil durch Funktionsstörung der Leber bedingt, wie neuerdings z. B. HOCHREIN und MEIER⁸ annehmen.

Auch die Zuckertransformation aus den Aminosäuren des Eiweißes erfolgt in der Leber. So erwies sich Glykokoll, ein starker Zuckerbildner, unfähig, den Blutzuckerspiegel des leberlosen Hundes zu erhöhen. Mit der Leberexstirpation hört durch den Wegfall des Desamidierungsvermögens selbstverständlich auch der Übergang der Aminosäuren in Zucker auf. Im Gegensatz zum Säugetier ist, wie F. ROSENTHAL⁹ hervorhebt, beim Vogel und beim Kaltblüter der Abbau der Aminosäuren nicht ausschließlich in der Leber zentralisiert. Damit dürfte zusammenhängen, daß beim leberlosen Vogel der Blutzuckerspiegel langsamer und nicht so tief absinkt wie beim hepatopriven Hunde.

In der Leber findet wohl auch ganz vorwiegend die Zuckerbildung aus Fettsäuren statt. Wie bereits früher erwähnt, konnte WERTHEIMER¹⁰ Umbildung

¹ v. NOORDEN u. EMBDEN: Zbl. Stoffw.krkh. **1**, 2 (1906).

² ISAAC: Hoppe-Seylers Z. **100**, 1 (1917) — Erg. inn. Med. **27**, 423 (1925).

³ SCHUMACHER: Klin. Wschr. **1926**, 497 und **1928**, 1733.

⁴ ADLER u. LANGE: Arch. klin. Med. **157**, 129 (1927).

⁵ NOAH: Klin. Wschr. **1927**, 1465.

⁶ BECKMANN u. MIRSALES: Arch. klin. Med. **159**, 129 (1928).

⁷ EPPINGER, KISCH u. SCHWARZ: Das Versagen des Kreislaufs. Berlin 1927.

⁸ HOCHREIN u. MEIER: Arch. klin. Med. **161**, 59 (1928).

⁹ ROSENTHAL: Erg. inn. Med. **33**, 63 (1928).

¹⁰ WERTHEIMER: Pflügers Arch. **213**, 298 (1926).

des in der Leber aufgestapelten Fettes in Glykogen nachweisen. Vielleicht spielen sich auch im Fettgewebe selbst Umwandlungsprozesse ab, durch die Kohlehydrat in Fett umgewandelt wird, wie ebenfalls Versuche von WERTHEIMER¹ und solche von SCHUR und LOEW² wahrscheinlich machen. Ob das aber in größerem Umfange möglich, ist noch fraglich. Wenigstens spricht die Abwanderung von Fett in die Leber in Zuständen starken Kohlehydratmangels (Diabetes, Phosphorvergiftung) sehr dafür, daß unter diesen Bedingungen der Vorgang der Zuckerbildung aus Fett sich im wesentlichen hier vollzieht. (GEELMUYDEN.)

Nach allem muß man also die Leber als Hauptort der endogenen Zuckerneubildung ansehen. Sie kann daher bei mangelnder Zufuhr von Kohlehydrat den Nachschub von Zucker ins Blut sicherstellen. Die übrigen Körpergewebe kommen für diese Funktion kaum in Betracht.

Auf welchem Wege die dem Nahrungsbedürfnis der Gewebe entspringenden Antriebe zur Zuckerabgabe an die Leber gelangen, ist im einzelnen noch nicht geklärt. Jedenfalls bringt die räumliche Trennung der Stätten des Zuckerverbrauchs von denen der Zuckerbildung mit sich, daß die Regulierung der Zuckerabgabe nur indirekt mit dem Verbrauch in Zusammenhang steht. Es muß also in irgendeiner Weise der Leber ein Reiz zugeführt werden, der sie zur Abgabe von Zucker veranlaßt, falls das Zuckerbedürfnis der Gewebe es verlangt. POLLAK³ machte die bestechende Annahme, die Höhe des Blutzuckerspiegels sei der adäquate Reiz für die Blutzuckerregulation, sie reguliere das Tempo der Zuckerabgabe seitens der Leber, ähnlich wie nach den Untersuchungen H. MEYERS und seiner Schule der Erregungszustand des die Körperwärme regulierenden Wärmezentrums durch die Höhe der Bluttemperatur bestimmt werde.

Es ist aber nicht wahrscheinlich, daß die Leberzellen, wie POLLAK sagt, autonom die Zuckerabgabe den jeweiligen Schwankungen des Blutzuckerspiegels anpassen. Wir wissen nämlich aus zahlreichen experimentellen und klinischen Erfahrungen, daß durch Reizung verschiedener Teile des Zentralnervensystems und durch die Inkrete bestimmter Hormondrüsen Änderungen des Blutzuckerspiegels hervorgerufen werden können. Das legt die Annahme nahe, daß auch der physiologische Reiz zur Blutzuckerabgabe auf dem Umwege über das vegetative Nervensystem unter Mitwirkung des innersekretorischen Apparates vermittelt wird. Ganz im Sinne dieser Anschauung machen Versuche von DE LA PAZ⁴ es sehr wahrscheinlich, daß Verminderung der Blutzuckerkonzentration auf ein im Hirnstamme gelegenes Zentrum wirkt. Sinkt diese unter die Norm, so regt dieses Zentrum die Zuckerabgabe an. Die von dem „Blutzuckerregulationszentrum“ ausgehenden Impulse fließen wahrscheinlich den Nebennieren auf sympathischen Bahnen zu.

Die bekannte Tatsache, daß gleichzeitige Exstirpation beider Nebennieren Sinken des Blutzuckers bis zu starker Hypoglykämie zur Folge hat, schien ursprünglich schlüssiger Beweis der Notwendigkeit des Adrenalins für die Aufrechterhaltung des normalen Blutzuckerspiegels zu sein. Später zeigten allerdings STEWART und ROGOFF⁵, daß bei bestimmter Versuchsanordnung (Entfernung einer Nebenniere, Encervierung und Markauskratzung der anderen), die auch zu Ausfall der Adrenalinproduktion führt, der Blutzucker auf normaler Höhe bleibt. Auch bei Ratten und Mäusen, die doppelseitige Nebennierenexstirpation längere Zeit überleben, wurde kaum eine Veränderung im Zucker-

¹ WERTHEIMER: Pflügers Arch. **217**, 728 (1927).

² SCHUR und LOEW: Wien. klin. Wschr. **1928**, 225.

³ POLLAK: Erg. inn. Med. **337**, 23 (1923).

⁴ DE LA PAZ: Arch. f. exper. Path. **109**, 318 (1925).

⁵ STEWART u. ROGOFF: Amer. J. Physiol. **65**, 319 (1923).

gehalt des Blutes wahrgenommen (CORI¹). Man kann daraus nur folgern, daß der Ausfall der Adrenalinproduktion durch die übrigen Teile des chromaffinen Systems kompensiert werden kann oder die Zuckerabgabe der Leber auch durch nervöse Impulse unmittelbar reguliert werden kann, wie z. B. H. FREUND² annimmt. Andererseits kann auch die ihrer Innervation beraubte Leber bei Zuckerbedarf ihr Glykogen zur Verfügung stellen (WERTHEIMER³). Die Verhältnisse sind also im einzelnen noch nicht geklärt.

Ebensowenig läßt sich dies von dem regulatorischen Einfluß des Adrenalins auf die anderen Prozesse des Kohlehydratstoffwechsels der Leber behaupten. Es ist eine Reihe von Tatsachen bekannt, die sich aber zum Teil noch unvermittelt gegenüberstehen. So ist seit längerer Zeit bekannt, daß nach Nebennierenexstirpation das Glykogen der Leber schwindet (PORGES, SCHWAR, STARKENSTEIN u. a.), und neuerdings hat CORI gefunden, daß nebennierenlose Ratten schon nach 24 Stunden eine völlig glykogenfreie Leber haben, wobei es sich aber nicht um Verlust des Glykogenbildungsvermögens handelt, da die Tiere nach Verabfolgung von Zucker in gleichem Maß wie normale Tiere Glykogen ansetzen. Andererseits konnte POLLAK bei Kaninchen, deren Leber durch längeres Hungern glykogenfrei gemacht war, durch fortgesetzte Zufuhr kleiner Adrenalin Dosen neue Ablagerung von Glykogen in der Leber erzielen, ebenso wie in neuerer Zeit MARKOWITZ⁴. Damit würde sich Adrenalin nicht nur als ein das Glykogen mobilisierender Stoff, sondern auch als Anreger der Neubildung von Glykogen erweisen. Der gesteigerte N-Umsatz mit Adrenalin behandelter Tiere deutet auf Eiweiß als Quelle des neugebildeten Kohlehydrats hin (EPPINGER, FALTA und RUDINGER⁵). Aber schon BANG⁶ hat darauf hingewiesen, daß dieses nicht die alleinige Quelle des Zuckers sein kann. Neue Versuche von WERTHEIMER⁷ sprechen dafür, daß Adrenalin auch die Neubildung von Zucker aus Fett fördert. Somit könnte man im Adrenalin das die Aufbauvorgänge im Kohlehydratstoffwechsel beherrschende Hormon sehen, zumal GOTTSCHALK⁸ zeigte, daß die Bildung von Acetaldehyd durch Leberbrei nach Zusatz von Adrenalin gehemmt wird.

Wie wenig klar aber diese Dinge noch sind, geht daraus hervor, daß nach WERTHEIMER nicht nur Adrenalin, sondern auch Insulin die Zuckerbildung aus Fett befördert. Somit haben beide Hormone in dieser Beziehung die gleiche Wirkung, wenn auch vielleicht verschiedene Angriffspunkte. Sicher scheint zu sein, daß Insulin als Antagonist des Adrenalins die Fixation des Glykogens in der Leber möglich macht, indem es dieses für Adrenalin weniger angreifbar macht (s. S. 579). Möglich, daß auf dem im einzelnen noch unbekannten Wechselspiel beider Hormone die Koordination des Kohlehydratstoffwechsels der Leber beruht.

Letzterer dient zugleich dem Bedarf des ganzen Organismus, während der Kohlehydratstoffwechsel des Muskels nur dessen eigene energetische Bedürfnisse befriedigt. Hier findet der energieliefernde anoxybiotische Abbau von Kohlehydrat in größtem Umfange statt, ebenso wie Bildung von Glykogen aus dem ihm mit dem Blute zugeführten Zucker. Wenn es auch nach MEYERHOF nicht zweifelhaft sein kann, daß der Muskel auch aus Milchsäure Glykogen bilden

¹ CORI u. CORI: J. of biol. Chem. **74**, 473 (1927).

² FREUND: Arch. f. exper. Path. **76**, 311 (1914).

³ WERTHEIMER: Pflügers Arch. **215**, 779 (1927).

⁴ MARKOWITZ: Zitiert nach MACLEOD-CREMELS: Kohlehydratstoffwechsel. 1926.

⁵ EPPINGER, FALTA u. RUDINGER: Z. klin. Med. **67**, 380 (1909).

⁶ BANG: Der Blutzucker. Wiesbaden 1913.

⁷ WERTHEIMER: Pflügers Arch. **213**, 298 (1926).

⁸ GOTTSCHALK: Arch. f. exper. Path. **106**, 209 (1925).

kann, so scheint doch diese Fähigkeit, wenigstens im Säugetierorganismus, quantitativ beschränkt zu sein. Dafür spricht z. B. die Vermehrung des Milchsäuregehaltes des Blutes bei anstrengender Muskeltätigkeit. Daß die synthetische Fähigkeit des Muskels geringer ist als die der Leber, zeigt sich z. B. darin, daß aus Substanzen, die dort leicht in Zucker übergehen, wie Dioxyaceton, im Muskel kein Zucker gebildet wird. Die Arbeitsteilung im Kohlehydratstoffwechsel geht sogar so weit, daß relativ einfache Vorgänge, wie die Umlagerung von Lävulose in Dextrose, im Muskel kaum oder nur in ganz geringem Maße möglich ist (ISAAC¹). Man muß ferner annehmen, daß er auch der Neoglykogenie aus Fettsäuren nicht fähig ist. In dieser Hinsicht sind neuere Versuche von GRIESBACH² von Interesse, nach denen der Muskel nicht instande ist, Fettsäuren (Buttersäure, Isovaleriansäure) zu β -Oxybuttersäure zu oxydieren; letztere kann allerdings auch im Muskel verbrannt werden. Der Kohlehydratstoffwechsel des Muskels ist offenbar so sehr auf dessen eigene energetische Bedürfnisse eingestellt, daß er selbst im Zustande stärksten Kohlehydratbedarfs des Organismus aus seinen eigenen Glykogendepots keinen Zucker abgibt. Das zeigen mit besonderer Deutlichkeit die Versuche am leberlosen Tiere. Der Blutzucker sinkt, trotzdem die Muskeln im Stadium der Hypoglykämie, also bei Blutzuckerwerten von 0.03–0.02%, noch 0.2–0.35% Glykogen enthalten können (MINKOWSKI³, LAVES⁴, KAUSCH⁵, BOLLMANN, MANN und MAGATH⁶). Das Muskelglykogen kann also nur im Muskel selbst verwertet werden; es kommt als Regenerationsquelle für den Blutzucker nicht in Betracht, auch wenn die übrigen Organe, insbesondere das Zentralnervensystem, an Zucker verarmt sind. Dies Verhalten des Muskelglykogens nach Leberexstirpation stimmt mit der früher erwähnten Tatsache überein, daß die Muskeln ihren Glykogenbestand ganz allgemein mit viel größerer Fähigkeit als die Leber erhalten; es wurde schon darauf hingewiesen, daß bei Mangel an Kohlehydrat (Hunger, angestrenzte Muskeltätigkeit) die Muskulatur in viel geringerem Grade als die Leber ihr Glykogen verliert. Auch beim entlebten Tiere sinkt schließlich der Glykogengehalt der Muskeln stark ab, ohne allerdings unter einen Grenzwert von 0.12–0.15% abzusinken. Das Schwinden des Glykogens ist aber nur auf seinen Verbrauch im Eigenstoffwechsel des Muskels zurückzuführen. Der Glykogengehalt entnervter Muskeln wird auch im Zustande stärksten Hungers nur sehr wenig angegriffen (WERTHEIMER⁷).

Es ist heute nicht mehr zweifelhaft, daß der Vorgang der Zuckerverwertung im Muskel an die Mitwirkung des Pankreashormons gebunden ist. Fehlt dies vollständig wie beim experimentellen Pankreasdiabetes, so ist sogar die Verwertung des endogen gebildeten Zuckers nur in geringem Maße möglich, ist es nur in ungenügender Menge vorhanden wie bei partieller Entfernung der Bauchspeicheldrüse, so leidet zunächst die Verwertung des mit der Nahrung zugeführten Zuckers. Folge ist Zuckerüberladung des Blutes. Diese wird aber unter normalen Verhältnissen verhütet, weil wahrscheinlich das mit der Zuckerresorption einsetzende initiale Ansteigen des Blutzuckers durch irgendeinen Mechanismus die Sekretion von Pankreashormon anregt.

Im einzelnen ist die Frage der Regulation der Insulinsekretion noch nicht hinreichend geklärt. Zuerst STAUB⁸, später FALTA und seine Schüler⁹ haben mit verschiedener Versuchsanordnung wahrscheinlich gemacht, daß Erhöhung

¹ ISAAC: Med. Klin. 1920, Nr 47. ² GRIESBACH: Z. exper. Med. 59, 123 (1928).

³ MINKOWSKI: Zitiert auf S. 537.

⁴ LAVES: Arch. f. exper. Path. 23, 139 (1887).

⁵ KAUSCH: Zitiert auf S. 537.

⁶ BOLLMANN, MANN u. MAGATH: Amer. J. Physiol. 74, 238 (1925).

⁷ WERTHEIMER: Pflügers Arch. 215, 779 (1927).

⁸ STAUB, E.: Erg. inn. Med. 31, 120 (1927).

⁹ DEBISCH: Klin. Wschr. 1926, 2011.

des Blutzuckers vermehrte Ausschüttung von Pankreashormon hervorruft. Wahrscheinlich wirkt die Hyperglykämie aber nicht unmittelbar auf den Inselapparat, sondern durch Vermittelung nervöser Mechanismen. ASHER und CORRAL, MACLEOD, BRITTON¹ u. a. sehen im Vagus den Sekretionsnerv für die innere Sekretion des Pankreas. Es wurde gezeigt, daß Vagusreizung zu Hypoglykämie führt, die nach Entnervung des Pankreas ausbleibt. Übereinstimmend damit soll auch bei vagotomierten und atropinisierten Tieren die Insulinproduktion auf spezifische Reize geringer sein (LOEWI²). Die durch Glucosezufuhr hervorgerufene Hyperglykämie reizt vielleicht das Vaguszentrum und leitet dadurch die Insulinsekretion ein (DE LA PAZ³, LESCHKE⁴). Im Gegensatz zu dieser Auffassung nimmt GRAFE⁵ an, diese erfolge nicht durch Vermittlung des Nervensystems, sondern der Blutzucker selbst sei das adäquate Hormon für die Erregung der Insulinsekretion. Denn er fand nach Injektion hypertonischer Zuckerslösung in die Arteria pancreatico-duodenalis vermehrten Insulingehalt des Blutes. GRAFE⁶ hat jüngst gegen die durch GEIGER erhobenen Einwände gegen seine Versuche Stellung genommen.

Wie an anderer Stelle (S. 569ff.) näher ausgeführt werden wird, besteht die Hauptwirkung des Pankreashormons darin, daß es den gekoppelten Prozeß von Zuckerverbrennung und Glykogenbildung beschleunigt. Dementsprechend sehen wir denn, daß nach Zufuhr von Zucker der Stoffwechsel eine Steigerung erfährt und der respiratorische Quotient sich der Einheit nähert. Die Erhöhung der CO₂-Produktion beträgt beim Menschen in mittlerem Ernährungszustand etwa 10 g CO₂ für 50 g zugeführten Traubenzucker; sie wächst bis zu einer gewissen Grenze proportional der Zufuhr (JOHANNSSON⁷ u. a.). Nach neueren Untersuchungen von GIGON⁸ steigt nach Einnahme von 50 g Glucose die CO₂-Ausscheidung um 7,8 g. Diese entsprechen der Verbrennung von 5,3 g Traubenzucker = 19 838 cal. Die endotherme Reaktion Glucose → Glykogen erfordert für 50 — 5,3 g = 44,7 Traubenzucker etwa 19 800 cal. Aus der Übereinstimmung dieser Zahlen kann geschlossen werden, daß der nüchterne Organismus etwa $\frac{1}{10}$ des resorbierten Zuckers sofort verbrennt, um die für die Glykogenbildung nötige Energie frei zu bekommen. Es verbrennt also nach Zuckerzufuhr nur ein kleiner Teil des Zuckers, der dazu dient, die Energie für die innere Arbeit der Zellen bei Bildung und Fixierung des Glykogens zu liefern (PARNAS⁹, GIGON¹⁰).

Es bedarf aber offenbar einer bestimmten Zeit, bis die durch endogene Regulation bewirkte Bereitstellung von Pankreashormon erfolgt, denn Zuckerverbrennung und Glykogenbildung setzen erst einige Zeit, etwa $\frac{1}{2}$ Stunde, nach Beginn der Zuckerresorption ein. Offenbar genügt schon ein- bis zweitägiges Hungern, um die Ausschüttung des Pankreasinkrets zu verlangsamen.

Wir schließen dies aus der Tatsache, daß die Steigerung der CO₂-Abgabe geringer ausfällt oder fast fehlt, wenn gesunden Tieren nach längerem Hungern Zucker verabfolgt wird. JOHANNSSON gab für diese eigenartige Beobachtung die Erklärung, sie stehe mit der durch den Hunger veranlaßten Glykogenarmut in Beziehung, indem bei glykogenarmer Leber der Nahrungszucker so schnell in

¹ BRITTON: Amer. J. Physiol. **74**, 291 (1925).

² LOEWI: Klin. Wschr. **1927**, S. 2169.

³ DE LA PAZ: Zitiert auf S. 539.

⁴ LESCHKE: Kongr. f. inn. Med. 1928, S. 234.

⁵ GRAFE u. MEYTHALER: Kongr. f. inn. Med. 1927, S. 182.

⁶ GRAFE: Klin. Wschr. **1928**, S. 358.

⁷ JOHANNSSON: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **21**, 30 (1908).

⁸ GIGON: Acta chim. helvet. **8**, 35 (1925).

⁹ PARNAS: Biochem. Z. **116**, 89 (1921).

¹⁰ GIGON: Würzburg. Abh. **2**, 149 (1925).

Glykogen umgewandelt werde, daß er das Fett nicht aus der Zersetzung verdrängen könne. Diese Vorstellung ist wohl nicht zutreffend, denn wir wissen von anderen Beobachtungen (S. 513), daß die Geschwindigkeit der Glykogensynthese in der Hungerleber eher herabgesetzt ist. Dagegen spricht auch, daß bei hungernden Tieren nach Zufuhr von Zucker der Blutzucker stärker ansteigt und länger auf seiner Höhe verharret als bei normal ernährten (S. 556).

Daraus und aus dem Ausbleiben der Stoffwechselsteigerung kann man ableiten, daß offenbar infolge temporären Hormonmangels im Hungerzustande die Geschwindigkeit der Zuckerzersetzung so stark vermindert ist, daß letztere im Verhalten des respiratorischen Stoffwechsels zunächst nicht zum Ausdruck kommt. Was unter diesen Umständen verlangsamter Verbrennung zunächst mit dem resorbierten Nahrungszucker geschieht, ist noch nicht klar. BISSINGER und LESSER¹ injizierten hungernden Mäusen bestimmte Glucosemengen und forschten nach dem Verbleib des Zuckers innerhalb der nächsten halben Stunde durch Analyse des Gesamtkörpers. Sie fanden dann 70% des injizierten Zuckers wieder. Der fehlende Zucker war nicht oxydiert, wie Respirationsversuche ergaben. Der Verbleib des Zuckers ist also nicht aufgeklärt. Möglicherweise entzog er sich durch Phosphatveresterung dem Nachweis. GIGON vertritt die Annahme, daß im Hungerzustande der Nahrungszucker zunächst ohne Verbrennung und Energiespeicherung verarbeitet werde.

Der hungernde Organismus zeigt also in mancher Beziehung ein ähnliches Verhalten wie der diabetische, bei dem ebenfalls infolge Hormonmangels die unmittelbare Verbrennung des Nahrungskohlehydrats ausbleibt, wie sich neben anderem aus dem fehlenden Anstieg des respiratorischen Quotienten ergibt.

Somit erfolgt unter Mitwirkung des Pankreashormons die Verarbeitung des Nahrungszuckers in der Weise, daß er unter Verbrennung eines Teiles als Glykogen gestapelt wird. Sind die Glykogenspeicher gefüllt, so wird bei einmaligem starken Genuß von Zucker oder bei dauernd gehäufte Kohlehydratzufuhr das überschüssige Material in Fett übergeführt und in den großen Fettlagern des Unterhautzellgewebes abgelagert. Sicherlich erfolgt der Umbau von Kohlehydrat in Fett erst nach völliger Aufspaltung des Zuckermoleküls, vielleicht aus Acetaldehyd. Es ist daher nicht anzunehmen, daß dieser leicht oxydable Stoff synthetisiert wird, statt zu verbrennen, wenn er nicht in großem Überschuß entsteht. Auch der Vorgang der Umwandlung von Kohlehydrat in Fett scheint durch das Pankreashormon in irgendeiner Weise gefördert zu werden, wie die erfolgreichen Mastkuren mit Insulin bei stoffwechselgesunden Individuen zeigen (FALTA² u. v. a.) und der bei Diabetikern oft erstaunliche Zuwachs an Körpergewicht unter dem Einfluß der Insulinbehandlung. Ganz kürzlich hat SCHUR³ die Ansicht vertreten, der größte Teil resorbierten Kohlehydrats werde primär in Fett umgewandelt, was aber mit wohlbegründeten physiologischen Vorstellungen schwer in Einklang zu bringen ist. Die Art und Weise, wie andere Hormone (Schilddrüse, Hypophyse, Epithelkörperchen) in den Kohlehydratstoffwechsel eingreifen, ist noch nicht überschaubar. Auch sie scheinen teils in förderndem, teils in hemmendem Sinne Einflüsse auf die Insulinwirkung auszuüben; damit wird die Anschauung gestützt, daß die verschiedenen innersekretorischen Drüsen in nahen Korrelationen hinsichtlich der Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel stehen. Die durch Erkrankungen dieser Drüsen bedingten Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel sind an anderer Stelle besprochen (s. S. 547 ff.).

¹ BISSINGER u. LESSER: Biochem. Z. **153**, 39 (1924) und **168**, 398 (1926).

² FALTA: Wien. Klin. Wschr. **1923**, Nr. 27 u. **1926** Nr. 13.

³ SCHUR u. LOEW: Wien. klin. Wschr. **1928**, Nr. 7 u. 8.

B. Pathologischer Teil.

Einleitung.

(Allgemeines über Glykosurie und Hyperglykämie.)

Auftreten von Zucker im Harn beweist Störung im Ablauf des Kohlehydratstoffwechsels, denn in der Norm wird der Traubenzucker bis zu seinen Endprodukten verbrannt. Die Glykosurie ist das wichtigste Zeichen der diabetischen Stoffwechselstörung. Aber auch ohne daß echter Diabetes vorliegt, kann Zucker im Harn erscheinen. So wissen wir, daß auch bei gesunden Individuen über ein gewisses Maß hinausgehende Zufuhr von Zucker infolge vorübergehenden Versagens der bei der Assimilation des Zuckers beteiligten Mechanismen Glykosurie zur Folge hat (alimentäre Glykosurie). Auch bei normalem Verzehr von Kohlehydrat kann durch Störung der zentralen oder endokrinen Regulation des Zuckerstoffwechsels oder durch Einwirkung bestimmter pharmakologischer Agenzien Glykosurie hervorgerufen werden. Aber alle diese Formen von Glykosurie sind von der diabetischen Glykosurie durch ihren meist transitorischen Charakter unterschieden.

Glykosurie ist fast immer Folge von Hyperglykämie (Glycosuria hyperglycaemica). Man spricht von Hyperglykämie, wenn der Zuckergehalt des Blutes den normalen Grenzwert von 0,12% überschreitet. Aber der Blutzucker kann sehr erheblich steigen, ehe es zum Übertritt von Zucker in den Harn kommt. Es besteht im allgemeinen eine breite Zone von Hyperglykämie, innerhalb derer für die Niere noch kein Anreiz zur Ausscheidung von Zucker gegeben ist. Man fand, daß nach Einnahme einer größeren Menge von Traubenzucker auch bei Gesunden vorübergehend nicht selten Blutzuckerwerte von 0,18–0,20 erreicht werden, ohne daß Zucker im Harn nachweisbar wird. Den individuell schwankenden Grenzwert, bei dem zuerst Glykosurie auftritt, bezeichnet man als die Nierenschwelle des Zuckers.

Die Ursache dieser relativen „Dichtigkeit“ der Nieren für Zucker (v. NOORDEN) ist nicht klar. Man dachte an besondere Bindung des Zuckers im Blute, ist aber über Hypothesen bis jetzt nicht hinausgekommen. Die Frage hängt eng zusammen mit dem allgemeinen Problem, warum überhaupt bei normalem Blutzuckergehalt kein Zucker im Harn erscheint. Dieser Frage ist in neuerer Zeit J. H. HAMBURGER¹ mit experimentellen Methoden nachgegangen.

In Versuchen an der Froschniere wurde gezeigt, daß Glucose in physiologischer Konzentration von der Niere nur bei einem bestimmten Gehalt der Durchströmungsflüssigkeit an Calciumionen zurückgehalten wird. Die Ionenverteilung ist also von maßgebender Bedeutung. Auch zeigte sich, daß die Nieren sich den verschiedenen Zuckern gegenüber nicht gleichmäßig verhalten. Fructose und Mannose werden vollkommen durchgelassen, während Galaktose zurückgehalten wird. Die Glucose nimmt also in bezug auf die Glomerulusepithelmembran unter den stereoisomeren Monosacchariden eine besondere Stellung ein, oder, wie HAMBURGER sagt, das Glomerulusepithel ist imstande, Glucose von allen anderen Zuckerarten zu unterscheiden, und zwar in einer Weise, die an die Verwandtschaft von Zucker und Fermenten erinnert. So wird, wenn die Durchströmungsflüssigkeit gleichzeitig Glucose und Lävulose enthält, erstere von der Glomerulusepithelmembran zurückgehalten, Lävulose aber durchgelassen. Nach HAMBURGER erteilt die Konfiguration des Glucosemoleküls ihm diese Eigentüm-

¹ HAMBURGER: Biochem. Z. 128, 185 (1924).

heit. HAMBURGER wies auch zuerst auf die Möglichkeit hin, daß im Blute nicht die gewöhnliche d-Glucose befindet, sondern eine stereoisomere Form derselben und hat bereits experimentell einen Unterschied zwischen der α - und β -Modifikation des Zuckers feststellen können derart, daß die erstere zurückgehalten, letztere durchgelassen wird. Es muß also mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß unter besonderen Umständen (plötzliche Überschwemmung des Blutes mit Zucker bei alimentärer Darreichung großer Mengen) Verschiebungen im Gleichgewichtszustand des Zuckers im Blute eintreten, von denen abhängt, wann Zucker von der Niere durchgelassen wird.

Aber keineswegs immer ist Erhöhung des Blutzuckerspiegels Vorbedingung für Auftreten von Glycosurie; diese kann auch bei normalem oder sogar erniedrigtem Zuckergehalt des Blutes auftreten. Die Phlorrhizinglykosurie ist ein Paradigma einer derartigen Glycosuria normo- bzw. hypoglycaemica. Auch beim Menschen wird Zuckerausscheidung bei normalem Blutzuckerniveau beobachtet (s. S. 594). Man nimmt an, daß Phlorrhizin so auf die Nieren wirkt, daß sie die Fähigkeit zur Zuckerretention verlieren. Ob beim Menschen die normoglykämische Glykosurie auch auf Funktionsstörung der Nieren beruht, ist noch unklar; möglich, daß auch hier im Sinne der HAMBURGERschen Versuche Elektroverschiebungen im Blute oder geänderte Bindung des Zuckers im Blute das Auftreten von Glykosurie begünstigt.

Es gibt offenbar noch andere Gifte, welche die Nierenepithelien so beeinflussen, daß sie auch einem Blute mit normalem oder kaum erhöhtem Zuckergehalt Zucker entnehmen. Hierhin gehören Chrom- und Uransalze, Sublimat, Antharidin, Selensalze, Natriumtellurat. ALOIN (P. F. RICHTER, L. POLLAK, E. FILIPPI, R. LUZZATTO). E. FRANK¹ wies nach, daß durch die genannten Gifte nicht nur vorübergehend, sondern durch Wiederholung der Injektion eine langdauernde Nierenreizung (tubuläre Nephritis) mit geringer Albuminurie und Glykosurie bei gleichzeitig niedrigem Blutzucker erweckt werden kann. Alle diese Gifte verleihen den Nieren offenbar eine größere Durchlässigkeit für Zucker. Vielleicht gibt es Stoffwechselanomalien, die zur Produktion ähnlich wirkender Nierengifte führen (s. S. 594).

II. Die verschiedenen Formen der nichtdiabetischen Hyperglykämie und Glykosurie.

1. Hyperglykämie und Glykosurie durch primäre Störungen zentral-nervöser Mechanismen.

Eine Reihe experimentell-operativer Eingriffe am Zentralnervensystem hat Erhöhung des Blutzuckerspiegels zur Folge. Die erste hierher gehörige Beobachtung stammt von CLAUDE BERNARD². Er zeigte im Jahre 1855, daß nach Einstich an der Spitze des Calamus scriptorius im 4. Ventrikel bei Kaninchen, Hunden und anderen Säugetieren Hyperglykämie und in deren Gefolge Glykosurie sich einstellt. Bei Vögeln (Tauben und Hühner) schwanken die Angaben über den glykosurischen Effekt der Piqure. Nach Ablauf der Glykosurie wird die Leber glykogenfrei gefunden. Ist letztere vor der Piqure arm an Glykogen gewesen oder glykogenfrei gemacht worden (durch Hungern, Choledochusunterbindung, Strychnin u. a.), so bleibt die Glykosurie bzw. die Hyperglykämie aus. Die Wirkung des Zuckerstichs ist also an einen gewissen Glykogengehalt der Leber gebunden; dieser darf im allgemeinen nicht weniger als 0.5% betragen. Im Falle

¹ FRANK, E.: Arch. f. exper. Path. **72**, 387 (1913). (Hier auch die ältere Literatur.)

² BERNARD, CLAUDE: Vorl. über Diabetes. Berlin 1878.

eines erfolgreichen Zuckerstichs ist die entstehende Hyperglykämie gewöhnlich von mehrstündiger Dauer.

BRUGSCH, DRESSEL und LEVY¹ suchten die Stelle des Zuckerstichs in der Medulla oblongata feiner zu lokalisieren und führten den Nachweis, daß innerhalb der sog. dorsalen Vaguskerne die Ursprungskerne sympathischer Fasern liegen. Auf die Verletzung dieser Kerne kommt es beim Zuckerstich an. Es genügt schon ihre einseitige Zerstörung, um Hyperglykämie und Glykosurie hervorzurufen. Letztere tritt gesetzmäßig auf, wenn die hintere Hälfte, insbesondere das hintere Drittel des Vaguskerens, den die Autoren als vegetativen Oblongatakern bezeichnen, verletzt war.

Über die Bahnen, welche von dieser Stelle des Zuckerstichs in der Medulla oblongata zur Peripherie führen, ist man seit langem genauer unterrichtet. Von der gereizten Stelle pflanzt sich die Erregung durch Faserzüge fort, welche das Rückenmark durch die 7. vordere Cervicalwurzel verlassen, in der Gegend des Ganglion cervicale inferius in den Grenzstrang des Sympathicus eintreten und von dort in die Bahn der Nervi splanchnici gelangen (CL. BERNARD, ECKARDT, PFLÜGER). Daher hebt Durchschneidung des Halsmarkes die Wirkung der Piqûre auf (CL. BERNARD), ebenso Durchtrennung des Brustmarkes bis zur Höhe des 5. Segmentes (FREUND und SCHLAGINTWEIT²): Durchschneidung der Vagi am Hals und unterhalb des Zwerchfells beeinflußt die Wirkung des Zuckerstichs nicht (CL. BERNARD, H. FREUND). Nach Durchtrennung der Nervi splanchnici ist die Piqûre wirkungslos, ebenso verhindert bzw. verringert die Durchschneidung der Leberarterie und der sie begleitenden Lebernerven die Zuckerstickwirkung.

Eine große Zahl von Arbeiten wurde in neuerer Zeit durch die Frage veranlaßt, ob der Zuckerstich auf dem Umwege über die Nebennieren durch Entladung des chromaffinen Systems wirkt oder ob der nervöse Reiz durch den Nervus splanchnicus unmittelbar zur Leber geleitet wird und hier die Mobilisierung von Zucker zur Folge hat. Letztere von den älteren Autoren (CL. BERNARD, ECKARDT, PFLÜGER) vertretene Anschauung war die herrschende, bis die Kenntnis der glykosurischen Wirkung des Adrenalins die Aufmerksamkeit auf die Nebennieren und das von ihnen produzierte Adrenalin lenkte, dies um so mehr, als die Splanchnici ohne Zweifel die sekretorischen Nerven der Nebennieren sind.

Es ließ sich aber nach dem Zuckerstich keine Vermehrung des Adrenalins im Blute nachweisen (KAHN³, VON BRÜCKE⁴), auch findet sich nach der Piqûre nicht eine Abnahme der chromaffinen Substanz der Nebennieren als Ausdruck einer erhöhten Adrenalinsekretion (JARISCH⁵, BORBERG⁶, STEWART und ROGOFF⁷).

Wenn diese Befunde auch nicht ohne weiteres gegen die Adrenalinhypothese sprechen, so gestattet doch die Gesamtheit des vorliegenden experimentellen Materials den Schluß, daß die Zuckerstickwirkung auch ohne Beteiligung der Nebennieren zustande kommt (TRENDELENBURG und FLEISCHHAUER⁸). Bei einzelnen Tierarten (Kaninchen, aber nicht Katzen) bewirkt der Zuckerstich nach der Nebennierenexstirpation zwar keine Glykosurie, wohl aber Hyperglykämie, also doch eine Ausschüttung von Zucker aus der Leber (FREUND und MARCHAND⁹, STEWART und ROGOFF¹⁰). Wenn demnach die Nebennieren auch kein notwendiges Glied in der Kette der beim Zuckerstichmechanismus beteiligten Organe sind, so ist doch wahrscheinlich, daß sie bei normalen Tieren mitbeteiligt sind. Wenigstens konnte JARISCH⁵ zeigen, daß nach Durchtrennung aller Zweige der Nervi splanchnici mit Ausnahme derjenigen Äste, welche die linke Nebenniere versorgen, und gleichzeitiger Exstirpation der rechten Nebenniere der Zuckerstich voll wirksam war, trotzdem die Leber von allen direkten

¹ BRUGSCH, DRESSEL u. LEWY: Z. exper. Med. **37**, 373 (1923).

² FREUND u. SCHLAGINTWEIT: Arch. f. exper. Path. **76**, 303 (1914).

³ KAHN: Pflügers Arch. **169**, 326 (1917).

⁴ BRÜCKE: Münch. med. Wschr. **1911**, Nr 26.

⁵ JARISCH: Pflügers Arch. **158**, 477 (1914).

⁶ BORBERG: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **28**, 91 (1912).

⁷ STEWART u. ROGOFF: Amer. J. Physiol. **44**, 543 (1917).

⁸ TRENDLENBURG u. FLEISCHHAUER: Z. exper. Med. **1**, 369 (1913).

⁹ FREUND u. MARCHAND: Arch. f. exper. Path. **76**, 324 (1914).

¹⁰ STEWART u. ROGOFF: Zitiert auf S. 539.

erbindungen zum Zentralnervensystem isoliert war. Es konnte in diesem Falle nur eine lokal ausgelöste Adrenalinwirkung und nicht ein direkter Reiz auf die Leber in Frage kommen.

Man kann daher mit POLLAK¹ die Wirkung des Zuckerstiches so auffassen, daß sie teils auf direkter, vom Zentrum in der Medulla ausgehenden Reizung glykosesekretorischer Lebernerven beruht, teils auf einer über die Nebennieren ausgelösten *Adrenalinämie*, durch welche die gleichen Lebernerven peripher in Erregung versetzt werden (vgl. hierzu S. 547 unten).

Auch vom Zwischenhirn aus, und zwar durch Verletzung der Regio hypothalamica kann Glykosurie hervorgerufen werden (Hypothalamus-Zuckerstich, ASCHNER²). Diese Stelle entspricht dem von KARPLUS und KREIDL³ festgestellten Sitze eines sympathischen Zentrums. Auch DRESEL⁴ fand nach Verletzung der subthalamischen Zentren vorübergehendes Ansteigen des Blutzuckers ebenso wie nach der Piqüre. Nach Abtrennung beider Corpora striata von dem Subthalamus tritt ebenfalls Erhöhung des Blutzuckers ein, die im Gegensatz zur Piqüre- und Hypothalamus-Hyperglykämie bis zum Tode der Versuchstiere anhält. (DRESEL).

Das Großhirn scheint auch unter gewissen Bedingungen Störungen im Zuckerstoffwechsel auslösen zu können. In der menschlichen Pathologie wird seit langem gelehrt, daß Verletzungen des Großhirns, Blutungen usw. Hyperglykämie und Glykosurie hervorrufen können; wahrscheinlich strahlen vom Krankheitsherde Erregungen auf das eine oder andere der erwähnten Sympathicuszentren aus. Daß bei Laboratoriumstieren nach gewissen Eingriffen (Fesselung usw.) Hyperglykämie auftritt, wurde auf psychische Erregung zurückgeführt. Versuche von MORITA⁵ an großhirnlosen Kaninchen zeigten indes, daß trotz Entfernung beider Großhirnhemisphären unter diesen Bedingungen Hyperglykämie zustande kommt. Die Exstirpation des Großhirns selbst übt keinen Einfluß auf die Höhe des Blutzuckerspiegels aus.

2. Hyperglykämie und Glykosurie durch innersekretorische Störungen.

Störungen in der Tätigkeit der innersekretorischen Drüsen können ebenfalls Glykosurie und Hyperglykämie im Gefolge haben. Weitaus am bedeutungsvollsten ist die durch Insuffizienz des pankreatischen Inselapparates hervorgerufene Hyperglykämie. Sie ist Ursache des echten Diabetes mellitus und weiter unten besprochen (s. S. 558 ff).

a) Die Adrenalinhyperglykämie.

Seit F. BLUMS⁶ Entdeckung im Jahre 1901 ist die glykosurische Wirkung des Adrenalins, des Inkretes des Nebennierenmarkes bekannt. Die Adrenalinhyperglykämie und in ihrem Gefolge die Hyperglykämie ist Ausfluß einer Wirkung auf die sympathischen Nervenendigungen in der Leber, denselben Nervenendigungen, denen bei der im vorigen Abschnitte besprochenen Piqüre der Reiz von den sympathischen Zentren aus zufließt.

Die Frage, ob es auf erhöhten Adrenalineffekt zu beziehende Formen von Hyperglykämie gibt, ist häufig aufgeworfen worden. Dabei könnte es sich in erster Linie darum handeln, daß zwar nicht zuviel Adrenalin produziert wird

¹ POLLAK: Erg. inn. Med. **33**, 327 (1923).

² ASCHNER: Pflügers Arch. **146**, 1 (1912) u. Berl. klin. Wschr. **1916**, 772.

³ KARPLUS u. KREIDL: Pflügers Arch. **135**, 401 (1910).

⁴ DRESEL: Z. exper. Med. **37**, 373 (1923).

⁵ MORITA: Arch. f. exper. Path. **78**, 188 (1915).

⁶ BLUM: Arch. klin. Med. **71**, 146 (1901) Pflügers Arch. **90**, 516 (1902).

und in die Zirkulation gelangt, seine Wirkung aber von den Inkreten anderer, antagonistisch wirkender Hormondrüsen nicht genügend paralysiert wird. Schon vor Jahren hat ZÜLZER¹ auf den Antagonismus zwischen Pankreasinseln und Nebennieren hingewiesen, und den nach Pankreasextirpation auftretenden Diabetes auf Überwiegen der Adrenalinwirkung zurückgeführt. Heute wissen wir mit Sicherheit, daß Adrenalin und Insulin zwar manche gegensätzliche Wirkungen auf den Zuckerstoffwechsel haben, daß aber die ZÜLZERsche Ansicht keineswegs richtig ist (s. S. 567.)

Auf erhöhten Adrenaliningehalt des Blutes glaubte man eine Zeit lang die bei manchen Fällen von essentieller Hypertonie des Menschen vorhandene Hyperglykämie beziehen zu können, was aber wenig wahrscheinlich ist, da der Nachweis von Hyperadrenalinämie in solchen Fällen bisher nicht geglückt ist. Auch besteht kein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen Höhe des Blutzuckers und des Blutdruckes².

Gewisse Tumoren des Nebennierenmarkes scheinen infolge erhöhter Sekretion von Adrenalin Ursache der bei solchen Kranken gelegentlich beobachteten Hyperglykämie zu sein. Aber solche Vorkommnisse gehören zu den größten Seltenheiten. Man kann aus allem ableiten, daß Störungen der Nebennierenfunktion im Sinne erhöhter Abgabe von Adrenalin, die zur Erhöhung des Blutzuckers führt, in der Pathologie nur eine ganz untergeordnete Rolle spielen.

Um so größere theoretische Bedeutung hatte das Studium der durch Injektion von Adrenalin experimentell erzeugten Hyperglykämie und Glykosurie³.

Diese sind bei glykogenreicher Leber Folge des beschleunigten Abbaues des Leberglykogens zu Zucker. In genügend großer Menge führt Adrenalin daher zum Glykogenschwund (AGADSCHANIANZ⁴, GATIN-GRUZEWSKA⁵ u. a.). Aber die Hyperglykämie tritt auch bei Glykogenfreiheit der Leber ein. Denn POLLAK konnte durch fortgesetzte Zufuhr von Adrenalin auch bei Hungertieren noch Glykosurie hervorrufen (s. auch S. 540).

Wenn bei schwerer Schädigung der Leberfunktion die Zuckerbildung gestört ist, bleibt die Adrenalinhyperglykämie aus, z. B. bei der Phosphorvergiftung (FRANK und ISAAC⁷), bei Hunden mit ECKscher Fistel (MICAUD). Auch nach Leberextirpation entfaltet Adrenalin keine Wirkung mehr (MANN und MAGATH⁸).

Die Beschleunigung der Diastasierung des Leberglykogens unter Einwirkung des Adrenalins beruht nach LESSER⁹ darauf, daß unter dem Adrenalinreize das diastatische Ferment der Leberzelle in Kontakt mit dem Glykogen gebracht wird. Die Erregung der nervösen Endapparate führe zu Verkleinerung der diastaseabsorbierenden Grenzflächen, wodurch die Diastase aus ihrer Adsorption verdrängt werde.

Andere nehmen an, daß unter Einwirkung des Adrenalins eine Säuerung des Zellinhaltes eintrete, wodurch die Saccharifizierung des Glykogens beschleunigt werde (ELIAS¹⁰). Aber geklärt ist diese Frage keineswegs¹¹.

Bezüglich der Bedeutung des Adrenalins für die Regulation des normalen Kohlehydratstoffwechsels siehe S. 540.

¹ ZÜLZER: Berl. klin. Wschr. **1907**, 474.

² Näheres über diese Frage bei v. NOORDEN u. ISAAC: Die Zuckerkrankheit, S. 303. Berlin 1927.

³ Siehe E. ADLER: Dieses Handb. **6 I**, 298.

⁴ AGADSCHANIANZ: Biochem. Z. **2**, 148 (1907).

⁵ GATIN-GRUZEWSKA: C. r. Soc. Biol. **60**, 940 (1906).

⁶ POLLAK: Arch. f. exper. Path. **61**, 149 (1909).

⁷ FRANK u. ISAAC: Arch. f. exper. Path. **64**, 293 (1911) — Z. f. exper. Path. **7**, 326 (1909).

⁸ MANN u. MAGATH: Zitiert auf S. 537.

⁹ LESSER: Biochem. Z. **184**, 125 (1927).

¹⁰ ELIAS: Erg. inn. Med. **25** (1925).

¹¹ Vgl. hierzu FRÖHLICH: Dieses Handb. **10**, 1113.

b) Die thyreogene Hyperglykämie und Glykosurie.

Nach Fütterung von Schilddrüsensubstanz tritt beim Menschen manchmal Glykosurie auf (C. v. NOORDEN¹). Im Tierversuch wird der Blutzucker durch Verabreichung von Thyreoideasubstanz nicht beeinflusst (BOE², KURYAMA³), wenigstens durch subcutane Injektion von Thyroxin (E. ADLER⁴). Jedoch scheint nach neueren Versuchen von BURN und MARKS⁵, sowie von BODANSKY⁶ durch längere Verabfolgung von Schilddrüsensubstanz die Leber in einen Zustand erhöhter Bereitschaft zur Glykogendiasierung versetzt zu werden; wird die Verabreichung länger als 10 Tage fortgesetzt, so schwindet das Glykogen aus der Leber. In der Mehrzahl der Fälle von Basedowscher Krankheit wurden die Nüchternwerte normal gefunden (FLESC⁷, PORT⁸, KAHLER⁹ u. a.), in einzelnen Fällen etwas erhöht (GEYELIN¹⁰, KILIAN¹¹, JOHN¹²). Mit Schilddrüse vorbehandelte Tiere sprechen weniger als normale Tiere auf Insulin an, solange ihre Leber noch Glykogen enthält. Dementsprechend sind hypothyreotische Tiere insulinempfindlicher. (BODANSKY, DUCHENEAU¹³.)

c) Hypophysäre Hyperglykämie und Glykosurie.

Beim Hund und Kaninchen tritt nach subcutaner Injektion von Extrakten der Hypophyse Hyperglykämie und Glykosurie auf (BORCHARDT¹⁴, GOETSCH, CUSHING und JACOBSON¹⁵). Wenn einzelne Autoren (FALTA und PRIESTLEY¹⁶, STENSTRÖM¹⁷) die Hyperglykämie vermissen, so kommt das, wie PARTOS und KATZ-KLEIN¹⁸ zeigten, daher, daß die Hyperglykämie durch die nach Pituitrininjektion gleichzeitig auftretende Hydrämie verdeckt werden kann. Der Blutzucker steigt um 20–50%.

Nach Splanchniektomie bleibt die Pituitrin-Hyperglykämie nicht aus, was für den Angriffspunkt des Hypophysenextraktes spricht (PARTOS und KATZ-KLEIN). Das Pituitrin wirkt in geringem Maße hemmend auf die Entstehung der Adrenalin-Hyperglykämie ein, was zum großen Teil aber auf die Verwässerung des Blutes zurückzuführen ist. Die durch Theobromin erzeugte Hyperglykämie wird nicht wie STENSTRÖM ursprünglich behauptete, durch Pituitrin verhindert (PARTOS und KATZ-KLEIN).

Nach direkter mechanischer oder elektrischer Reizung der Hypophyse tritt ebenfalls Glykosurie und Hyperglykämie auf (WEED und CUSHING-JACOBSON¹⁹), die jedoch durch Splanchnicusdurchschneidung verhindert werden kann (KEETON und BECHT²⁰). Dieser Befund steht im Gegensatz zu dem obenerwähnten, wonach Pituitrin auch nach Splanchniektomie noch wirksam bleibt. Es läßt sich daher die

¹ v. NOORDEN: Z. prakt. Ärzte 1896, Nr 1. ² BOE: Biochem. Z. 64, 150 (1914).

³ KURYAMA: Amer. J. Physiol. 43, 481 (1917).

⁴ ADLER: Dieses Handb. 6, 1. T., 299.

⁵ BURN u. MARKS: J. of Physiol. 60, 131 (1925).

⁶ BODANSKY: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. 21, 46 (1923).

⁷ FLESC: Beitr. klin. Chir. 82, 236 (1912).

⁸ PORT: Dtsch. med. Wschr. 1913, 69.

⁹ KAHLER: Z. angew. Anat. u. Konstit.forsch 1, 432 (1914).

¹⁰ GEYELIN: Arch. int. Med. 16, 975 (1915).

¹¹ KILIAN: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. 17, 91, New York 1920.

¹² JOHN: Ann. Clin. Med. 5, 340 (1936).

¹³ DUCHENEAU: C. r. Soc. Biol. 90, 248 (1924).

¹⁴ BORCHARDT: Erg. inn. Med. 3, 288 (1909).

¹⁵ GOETSCH, CUSHING u. JACOBSON: Bull. Hopkins Hosp. 22, 243 (1911).

¹⁶ FALTA: Blutdrüsen. Berlin 1913. ¹⁷ STENSTRÖM: Biochem. Z. 58, 472 (1914).

¹⁸ PARTOS u. KATZ-KLEIN: Z. exper. Med. 23, 98 (1921).

¹⁹ WEED, CUSHING u. JACOBSON: Amer. J. Physiol. 31, Proc. 13 (1913).

²⁰ KEETON u. BECHT: Amer. J. Physiol. 49, 248 (1919).

Frage, ob die hypophysäre Hyperglykämie durch Hormonwirkung auf die peripheren sympathischen Nervenendigungen oder durch einen auf dem Wege des Nervensystems fortgeleiteten Reiz zustande kommt, noch nicht entscheiden. Die Exstirpation der Hypophyse bewirkt keine Veränderung des Blutzuckers (ASCHNER¹, CAMUS und ROUSSY²).

Von den Erkrankungen der Hypophyse führt die Akromegalie in beinahe 40% der Fälle zu Glykosurie (L. BORCHARDT, BRUGSCH³); auch der Blutzucker ist erhöht (JANNEY und ISAACSON⁴). Die Glykosurie bei Akromegalen zeichnet sich oft durch große Schwankungen aus und folgt nicht so regelmäßig wie die Glykosurie beim gewöhnlichen Diabetes dem Wechsel der Nahrungszufuhr (v. NOORDEN). Was ihre Entstehung betrifft, so braucht sie nicht ausschließlich auf eine Hyperfunktion der Hypophyse zurückgeführt zu werden, sondern bei der engen Nachbarschaft der Drüse und der hypothalamischen Zuckerzentren ist durchaus möglich, daß Hypophysistumoren jeder Art durch Größenschwankungen, wechselnde Blutfüllung, Stauungswirkungen u. a. jenes Zentrum bald mehr, bald weniger reizen und damit die auffälligen Schwankungen der Glykosurie bedingen. Daß Druck auf das Mittelhirn die einzige Ursache der bei Hypophysistumoren vorkommenden Glykosurie sei, ist zum mindesten unwahrscheinlich (O. STEIGER⁵).

Das häufige Zusammentreffen von Akromegalie mit Diabetes hat zur Vorstellung geführt, daß überhaupt in einem Teile der Diabetesfälle die Entstehung der Erkrankung durch die Hypophyse bedingt sei. BRUGSCH stellte einen „hypophysären Typ“ des Diabetes auf, der ebenso wie die mit Akromegalie kombinierten Fälle durch hochgradige Polyurie bei geringer oder fehlender Zuckerausscheidung charakterisiert werde. In einigen wenigen Fällen lag anscheinend Kombination von echtem Diabetes insipidus mit Diabetes mellitus vor. Besonders gut studiert wurde ein Fall aus der BERGMANNschen Klinik in Frankfurt von H. FREUND⁶.

Bei der hypophysären Fettsucht soll sich ebenfalls eine leichte Erhöhung des Blutzuckers finden (KILIAN). Dazu paßt, daß in Fällen von Hypophysistumoren mit Degeneratio adiposogenitalis gelegentlich Glykosurie und selbst Diabetes gefunden wird (BRUGSCH, STEIGER).

3. Hyperglykämie durch pharmakologische Einwirkung.

Das Verhalten des Blutzuckers unter Einwirkung der verschiedensten chemischen Körper bildet schon seit langem Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Die Ergebnisse dieser Forschungen erklären das gelegentliche Auftreten transitorischer Glykosurien bei Vergiftungen (Morphium, Kohlenoxyd, Coffein, Schlafmittel usw.). Bei einem großen Teil der im folgenden zu besprechenden Substanzen beruht ihre Hyperglykämie erzeugende Wirkung auf Reizung des zentralen Sympathicus, also im Prinzip auf dem gleichen, was durch die früher erwähnten operativen Eingriffe am Zentralnervensystem erzielt wird. Einzelne erregen die peripheren Endigungen des vegetativen Nervensystem, bei wieder anderen ist direkte Wirkung auf die Leber anzunehmen. Wir verweisen besonders auf die ausführliche Bearbeitung dieses Gegenstandes durch L. POLLAK⁷.

a) Hyperglykämie durch vorwiegend zentrale Sympathicusreizung.

Die Hyperglykämie nach Strychnininjektion. Auftreten von Glykosurie bei Strychninvergiftung wurde schon von LANGENDORFF beobachtet. Später fanden REACH sowie BANG und STEENSTRÖM auch Hyperglykämie; letztere ist allerdings nicht sehr stark. Die Blutzuckersteigerung erfolgt unabhängig vom Auftreten der Krämpfe. Splanechnicusdurchschneidung verhindert die Glykosurie (LANGENDORFF). Nach ROGOFF und STEWART tritt nach Strychnin starke Adrenalinämie ein: Wirkung durch Umweg über die Nebennieren.

¹ ASCHNER: Pflügers Arch. **146**, 1 (1912).

² CAMUS u. ROUSSY: Endocrinology **4**, 507 (1920).

³ BRUGSCH: Z. f. exper. Path. **18**, 269 (1916).

⁴ JANNEY u. ISAACSON: Arch. int. Med. **22**, 160 (1918).

⁵ STEIGER: Z. exper. Med. **84**, 287 (1917).

⁶ FREUND: Klin. Wschr. **1922**, 1780.

⁷ POLLAK: Physiologie und Pathologie der Blutzuckerregulation. Erg. inn. Med. **33**, 23, 337 (1923). (Hier ausführliches Verzeichnis der gesamten Literatur.)

Die *Hyperglykämie durch Coffein und Diuretin*. Die Coffeinglykosurie wurde von JACOBI entdeckt, aber als „renale“ Glykosurie aufgefaßt. Nach Verabfolgung von Diuretin haben zuerst RICHTER und U. ROSE Hyperglykämie beobachtet. Letztere ist durch zentrale Sympathicusreizung bedingt, weil sie nach doppelseitiger Splanchnicusdurchschneidung ausbleibt (POLLAk, NISHI). Nebennierenexstirpation verhindert die Hyperglykämie, daß die Reizleitung über die Nebennieren und nicht direkt zur Leber geht (NISHI), dafür spricht auch die Abnahme der chromaffinen Substanz der Nebennieren nach Diuretininjektion (HIRSCH). *Ergotoxin* als eine den ganzen Sympathicus ausschaltende Substanz verhindert die Blutzuckersteigerung ebenfalls (MICULICICH).

Die *Hyperglykämie nach Infusion hypertotonischer Salzlösungen*. (Durchspülungs-hyperglykämie.) Glykosurie nach intravenöser Injektion von Salzlösungen ist schon lange bekannt (Kochsalz, BOCK und HOFFMANN; Natriumacetat, Natriumcarbonat, valerian- und bernsteinsäures Natron, KÜLZ; Calciumsalze, UNDERHILL und KLEINER; Magnesiumsalze, BURNETT). Hyperglykämie nach Injektion von Natrium- und Calciumsalzen wurde zuerst von UNDERHILL und CLOSSON beschrieben. (Weiter Literatur bei BANG¹.) Zur sicheren Erzielung von Hyperglykämie ist eine Salzkonzentration von mindestens 3% erforderlich (HIRSCH, NAITO). Das Verhalten des Blutzuckers nach gleichzeitiger Injektion verschiedener Salze wurde von UNDERHILL und KLEINER studiert. Die Ergebnisse sind nicht eindeutig. Einzelne Salze (*Phosphate*, ELIAS; *Natriumbicarbonat*, UNDERHILL) verursachen unter gewissen Versuchsbedingungen Hypoglykämie.

Die Salzhyperglykämie bleibt nach Splanchnicusdurchschneidung aus (WILENKO). Das beweist ihre Wirkung auf die Sympathicuszentren selbst (Reizung der Zentren durch Hypertonie der Lösung). Der Reiz wird vielleicht teilweise über die Nebennieren geleitet (vermehrte Adrenalinsekretion, STEWART und ROGOFF).

Wahrscheinlich ist die Hyperglykämie auch Folge einer peripheren Wirkung. LESSER fand an der überlebenden Froschleber nach Durchströmung mit hypertotonischen Salzlösungen eine vermehrte Abgabe von Zucker. Diese vermehrte Hydrolyse des Glykogens kommt durch eine *Entquellung* der Kolloide in der Leberzelle zustande. Nach LESSER wird dadurch die räumliche Trennung zwischen beiden verkürzt oder durch Verkleinerung von Oberflächen eine vermehrte Adsorption von Diastase stattfindet.

Die *Hyperglykämie durch Narkotica*. Die verschiedensten narkotisch wirkenden Substanzen rufen Hyperglykämie hervor. Am häufigsten untersucht wurden in dieser Hinsicht: Äther, Chloroform, Chloralhydrat, Urethan, Paraldehyd, Morphinum, Opium. Nur der Alkohol macht eine Ausnahme. Er ruft auch bei tiefer Narkose der Versuchstiere keine Blutzuckersteigerung hervor (OPPERMANN).

Der Entstehungsmechanismus der Hyperglykämie durch Narkotica ist noch nicht bis in alle Einzelheiten geklärt. Ursprünglich führte man ihre Wirkung auf O-Mangel zurück (ältere Literatur bei O. LOEWI²). Aber manche der angeführten Mittel, z. B. Opium (AF KLERKER) wirken schon in Dosen blutzuckersteigernd, die noch keine Narkose, geschweige Asphyxie hervorrufen. Die Berechtigung, die Narkotica hier anzuführen, ergibt sich daraus, daß die durch sie erzeugte Hyperglykämie sich in vieler Beziehung wie die anderen durch Reizung der sympathischen Zentren hervorgerufenen Blutzuckersteigerungen verhält: Splanchnicusdurchschneidung verhindert sie, was schon von ECKARDT für die Morphinumglykosurie, in neuerer Zeit auch für andere narkotische Hyperglykämien (Chloroform, KAUFMANN; Äther, KEETON-ROSS) gezeigt wurde. Nach den letztgenannten Autoren wird die Ätherhyperglykämie auch durch Durchtrennung der Lebernerven verhindert. Bei neben-nierenlosen Tieren ruft Äther noch Hyperglykämie hervor (STEWART und ROGOFF). Daß die Narkosehyperglykämie nicht vom Großhirn ausgelöst wird, ergibt sich aus Versuchen MORITAS, welcher fand, daß nach Exstirpation beider Hemisphären Äthernarkose in gleicher Weise wie bei normalen Tieren zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels führt.

Mehrere Forscher (SPARKENSTEIN, NEUBAUER, BANG, JAKOBSEN) untersuchten auch, wie eine durch Zuckerstich, Aderlaß, Diuretin u. a. hervorgerufene Hyperglykämie durch vorherige Verabfolgung von Narkotica, und zwar in Dosen, die an sich keine Blutzuckersteigerung machen, beeinflußt wird. Nach Verabfolgung gewisser Mittel (Opium, Morphinum) trat keine Hemmung der Piqure- oder der Adrenalinhyperglykämie ein, durch Chloralhydrat (NEUBAUER) oder leichte Narkose mit Äther oder Urethan (BANG) wurden die genannten Hyperglykämien mehr oder weniger unterdrückt, was aber von anderen Autoren (JAKOBSEN, TRENDELENBURG u. FLEISCHHAUER) nicht gefunden wurde. Die Ergebnisse sind also nicht eindeutig. Manchmal wird sicher eine Hemmung der durch andere Mittel hervorgerufenen Blutzuckersteigerung durch die Eigenwirkung der Narkotica auf den Blutzuckerspiegel verdeckt. Möglicherweise haben die Narkotica auch noch eine direkte Einwirkung auf die

¹ BANG: Der Blutzucker. Wiesbaden 1913.

² LOEWI in v. Noordens Handb. d. Path. d. Stoffw. 2, 663 (1907).

Leberzelle: einen Hinweis in dieser Richtung geben die Versuche von FRÖHLICH und POLLAK an der überlebenden Froschleber, die mehr Zucker abgab, wenn der Durchströmungsflüssigkeit Äther zugesetzt war.

Bemerkenswert ist, daß, während man beim Tiere bei experimenteller Opiumvergiftung meist hyperglykämische Auswirkung sieht, beim Diabetiker Opium in der Regel die Glykosurie vermindert.

Die Hyperglykämie durch Asphyxie. Sauerstoffmangel (im Experiment durch die verschiedensten Eingriffe, wie Vergiftung mit Leuchtgas, Kohlenoxyd, Einatmung kohlen-säurereicher Luft u. a. hervorgerufen) führt zu einer Erhöhung des Blutzuckers (ältere Literatur bei BANG). POLLAK rechnet auch die Curarehyperglykämie hierhin, da diese ausbleibt, wenn den Tieren genügend Sauerstoff zugeführt wird (MACLEOD).

Der O_2 -Mangel als solcher, nicht die Kohlensäureanhäufung führt zur Hyperglykämie, ob durch Veränderung der aktuellen Blutreaktion oder durch toxische Produkte ist noch unbekannt: in letzterem Sinne spricht, daß durch Übertragung des Blutes erstickter Tiere auf normale Tiere ebenfalls Hyperglykämie hervorgerufen werden kann (YAMOKAMI).

Versuche, ob nach Splanchnicusdurchschneidung die asphyktische Hyperglykämie ausbleibt, führten zu widersprechenden Ergebnissen. Aus neueren Experimenten von KELLAWAY, der nach Splanchnicusektomie und Einatmung sauerstoffarmer Luftgemische bei den operierten Tieren eine geringere Hyperglykämie als bei normalen Tieren eintraten sah, folgert POLLAK, daß sicher eine zentrale Wirkung mitbeteiligt ist. Ähnlich wie beim Zuckerstich wird wahrscheinlich der zentral ausgelöste Reiz teils direkt zur Leber, teils auf dem Umwege über die Nebennieren geleitet, denn nach Entfernung der Nebennieren tritt noch Erstickungshyperglykämie auf (KELLAWAY, STEWART und ROGOFF).

Wahrscheinlich wirkt Asphyxie auch auf die Leberzellen selbst, denn bei Durchblutung der überlebenden Leber treibt O-Mangel Zucker ins Blut.

b) Hyperglykämie durch periphere Sympathicusreizung.

Die wichtigste Substanz, die durch Einwirkung auf die *peripheren* Endigungen des Sympathicus Steigerung des Blutzuckers und Zuckerausscheidung hervorruft, ist das Adrenalin. Sein Wirkungsmechanismus ist bereits auf S. 548 besprochen. Hier sei noch erwähnt, daß das aus dem synthetisch gewonnenen racemischen Produkte gewonnene rechtsdrehende Adrenalin bedeutend weniger blutzuckersteigernd als das linsdrehende wirkt.

Die Fähigkeit der Erregung sympathischer Nervenendigungen kommt nicht nur dem Adrenalin sondern auch einer großen Zahl aromatischer Amine (BARGER und DALE) zu. Die Wirkung auf die sympathischen Nervenendigungen ist um so ausgesprochener, je mehr die Struktur der betreffenden Substanz sich derjenigen des Adrenalins nähert. MORITA hat eine Reihe solcher adrenalinähnlicher Substanzen hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel untersucht (s. FRÖHLICH, dieses Handbuch 10, 1116).

Auch die Reizsubstanzen des parasympathischen Nervensystems verursachen auffälligerweise Hyperglykämie, wie BORNSTEIN und seine Mitarbeiter neuerdings gefunden haben. So ruft Pilocarpin bei Hunden und Kaninchen eine Blutzuckersteigerung hervor, die mit Schwund des Glykogens in der Leber einhergeht (BORNSTEIN und VOGEL, HORNE-MANN). Ebenso erhöhen Physostigmin, Cholin und Acetylcholin den Blutzucker. Das Zustandekommen dieser Hyperglykämien wird, ebenso wie andere Erregungen des Parasympathicus, durch Atropin verhindert. Merkwürdigerweise tritt aber nach gleichzeitiger Injektion von Adrenalin und Pilocarpin keine Erhöhung des Blutzuckers auf. Da also keine Addition von Pilocarpin- und Adrenalinwirkung auf den Blutzucker stattfindet, sondern eine gegenseitige Hemmung, so muß der Mechanismus der Pilocarpinhyperglykämie von dem der Adrenalinhyperglykämie verschieden sein. Eine Stütze dieser Anschauung lieferten Respirationsversuche: die Pilocarpinhyperglykämie war von einer Steigerung des respiratorischen Quotienten begleitet, die nach Adrenalininjektionen aber ausblieb. Während also bei Pilocarpin gleichzeitig mit der Zuckermobilisierung aus Glykogen eine vermehrte Zuckerverbrennung einsetzt, ist das beim Adrenalin nicht der Fall. Auch bei epinephrektomierten Tieren trat auf Pilocarpin noch Hyperglykämie ein.

Die Verhältnisse der Innervation des Zuckerstoffwechsels variieren also in feinen Einzelheiten: Man könnte von einem Sympathicuszucker und einem Parasympathicuszucker sprechen, ebenso wie man Chordaspeichel und Sympathicusspeichel unterscheidet (BORNSTEIN). Ob auf Grund der Versuche von BORNSTEIN tatsächlich das Vorhandensein glykosekretorischer Fasern im Vagus angenommen werden muß, ist noch nicht sicher; möglicher-

weise ist die blutzuckersteigernde Wirkung der genannten Reizgifte des parasympathischen Nervensystems sekundären, durch die Vergiftung ausgelösten Veränderungen zuzuschreiben (POLLAK). Wir halten dies für das Wahrscheinlichere. Beim Menschen ist jedenfalls noch kein Beweis für eine die Zuckernobilisierung fördernde Rolle des parasympathischen Nervensystems gegeben.

4. Weitere Formen experimenteller Hyperglykämie.

a) Die Säurehyperglykämie.

Die Säureglykosurie kommt wahrscheinlich durch unmittelbare Wirkung auf die Leber zustande. Sie wurde 1877 von PAVY entdeckt. Sie tritt sowohl nach intravenöser wie nach oraler Einführung von Mineralsäuren und organischen Säuren (z. B. Milchsäure, GOLTZ) auf. Die Erscheinung ist beim Menschen nicht regelmäßig zu beobachten. Die ursächlichen Beziehungen zwischen Auftreten von Glykosurie und Säurewirkung wurden in neuerer Zeit erst von ELIAS¹ eingehender studiert; er zeigte, daß schon das Einverleiben verdünnter Säure durch den Magen, und zwar in Mengen, die noch keine schwerere Vergiftung machen, bei Kaninchen und Hunden Hyperglykämie mit Glykosurie sowie Schwund des Glykogens eintritt. Auch nach doppelseitiger Splanchniektomie stellt sich der Säurediabetes ein. Die Hyperglykämie ist abhängig vom Glykogengehalt der Leber, und wie Durchspülungsversuche an der isolierten Leber zeigten (ELIAS), ist der Angriffspunkt der Säure die Leberzelle selbst. Bei der Glykogenmobilisierung durch Säure tritt ein Teil des Glykogens ungespalten als solches aus der Leberzelle aus (ELIAS), offenbar als Folge einer Schädigung der Zellwände durch zu hohe Konzentration der Säure. FRÖHLICH und POLLAK² sowie LESSER³ sind der Förderung der Zuckerbildung durch Säurewirkung weiter nachgegangen. Letzterer fand bei der Durchströmung der überlebenden Froschleber mit Flüssigkeiten von wechselnder Reaktion, daß die Zuckerbildung in der Leber bei pH 7,44–7,08 unverändert blieb, bei pH 6,92–6,45 um 35% stieg und über diese Konzentration hinaus sich wieder verminderte. Die erhöhte H-Ionenkonzentration erhöht wahrscheinlich die Wirksamkeit des diastatischen Fermentes.

Die Säurehyperglykämie geht ohne Anschoppung der Leber einher; Säurezusatz zur Durchströmungsflüssigkeit verstärkt in der Froschleber die Adrenalinwirkung.

Im Gegensatz zum Leberglykogen wird der Glykogengehalt der Muskeln durch Säure nicht verringert; das Muskelglykogen erscheint auch der Säure gegenüber resistenter wie das Leberglykogen.

b) Die Aderlaßglykämie.

Das Auftreten von Hyperglykämie nach Blutentziehung wurde zuerst von (L. BERNARD) beim Kaninchen beobachtet; beim Hunde tritt die Blutzuckersteigerung weniger hervor. Später haben SCHENK, LEWANDOWSKI, ROSE, ANDERSON, ERLANDSEN, RINDERSPACHER, JACOBSEN, BANG, E. HIRSCH diese Hyperglykämieform mit Tiere eingehend studiert. Die Hyperglykämie setzt sehr schnell ein, erreicht etwa in $\frac{1}{2}$ Stunde ein Maximum und klingt erst nach 3–4 Stunden ab. Beim gesunden Menschen tritt nach den Erfahrungen v. NOORDENS die Aderlaßhyperglykämie erst nach größerer Blutentziehung (300–500 ccm Blut) auf. J. LOEWY hat sie schon nach geringer Blutentnahme (100 ccm) beobachtet.

Das Zustandekommen der Aderlaßhyperglykämie ist offenbar an den Glykogenbestand der Leber gebunden. Beim Hungertiere fällt sie schwächer aus, während sie beim mit Kohlehydraten reichlich gefütterten Tiere stärker ist und auch von Glykosurie gefolgt wird (BANG, E. HIRSCH).

Daß es sich um eine direkte Wirkung auf die Leber handelt, ergab sich schon aus den Versuchen SCHENKS, der durch Ausschaltung der Leber nach Abbinden aller zu- und abführenden Gefäße die Aderlaßhyperglykämie verhindern konnte; später erbrachte NISHI, indem er zeigte, daß nach Splanchniektomie und Nebennierenexstirpation die Aderlaßhyperglykämie nicht ausblieb, den endgültigen Beweis, daß es sich um die Folge einer direkten Beeinflussung der Leber durch die Blutentziehung handle.

Die Aderlaßhyperglykämie geht mit der posthämorrhagischen Blutverdünnung parallel (Einschwemmungshyperglykämie). Sie ist also die Folge des auf den Aderlaß hin stattfindenden Einstroms von Wasser in das Blut. Dieser Wasserabfluß aus den Geweben bewirkt eine Entquellung in der Leber, wodurch die Wirksamkeit des diastatischen Fermentes infolge Verringerung der räumlichen Trennung von Glykogen und Ferment erhöht wird (LESSER). Bei bereits bestehender Hyperglykämie (Diabetes) wird eine weitere Steigerung derselben durch Aderlaß nicht beobachtet (J. LOEWY⁴).

¹ ELIAS: Erg. inn. Med. **25**, 192 (1924).

² FRÖHLICH u. POLLAK: Arch. f. exper. Path. **77**, 265 (1914).

³ LESSER: Erg. inn. Med. **16**, 279 (1918).

⁴ LOEWY, J.: Arch. klin. Med. **120**, 131 (1916).

c) Die febrile Hyperglykämie.

Manche fieberhafte Erkrankungen, insbesondere die Pneumonie, gehen mit einer oft ansehnlichen Hyperglykämie einher. Wenn man den Zucker in der Nahrung nicht häuft, fehlt die Zuckerausscheidung im Harn. Diese Form der spontanen Hyperglykämie wurde zuerst in einer aus v. NOORDENS Frankfurter Klinik hervorgegangenen Arbeit von H. LIEFMANN und J. STERN beschrieben und dann vielfach bestätigt (HOLLINGER¹, ROLLY und OPPERMANN², H. FREUND und MARCHAND³). Auch ältere Untersuchungen von NOEL PATON lassen sich in gleichem Sinne deuten. Die Blutzuckerwerte liegen bei fiebernden Menschen fast immer oberhalb 0,1%, erreichen oft aber auch 0,2% und mehr.

Bei experimenteller Erzeugung von Hyperthermie fanden NOEL PATON, SENATOR⁴, LÉPINE und BOULUD⁵ bei den Versuchstieren ebenfalls Erhöhung des Blutzuckergehaltes. Beim Menschen zeigten ROLLY und OPPERMANN, daß der Blutzucker durch künstliche, mittels Glühlichtbäder hervorgerufene Erhöhung der Körpertemperatur steigt.

Im Verlaufe der fieberhaften Erkrankungen des Menschen geht der Grad der Zuckeranreicherung des Blutes nicht mit der Höhe des Fiebers einher, sondern die infektiös-toxische Schädigung ist weit mehr als die Hyperthermie für die Hyperglykämie verantwortlich. Nach FREUND und MARCHAND hängt die Höhe des Blutzuckers vor allem von der infektiösen Schädigung der Leber ab; meist gehen nämlich bei Infektionskrankheiten Hyperglykämie und Urobilinurie parallel, und zwar ganz unabhängig von der Fieberhöhe. v. NOORDEN glaubt, daß man es im Fieber mit echten, wenn auch ausgleichbaren und vorübergehenden Störungen des Pankreas zu tun habe. Bei dyspnoischen, fieberhaften Kranken dürfte auch die Kohlensäurevermehrung des Blutes mehr oder weniger ursächlich beteiligt sein (ROLLY und OPPERMANN).

Freilich bieten sich auch andere Möglichkeiten der Erklärung. Es leuchtet ein, daß beim Fieber verschiedene innersekretorische Drüsen auf die Impulse des Wärmecentrums hin ihre Reizstoffe in den Kreislauf senden und auf diesem Wege den Gesamtstoffwechsel und auch den Kohlehydratstoffwechsel zum Zwecke der Wärmeregulation beeinflussen. Hier kommt vor allem eine erhöhte Schilddrüsenerrregung und eine vermehrte Adrenalinproduktion in Betracht. Aber auch an eine gleichzeitige direkte Erregung der zusammen mit dem Wärmecentrum im Zwischenhirn gelegenen zuckerregulierenden Zentren durch die Fiebernoxe ist zu denken, wobei es noch dahingestellt bleiben muß, ob die dadurch bedingte Blutzuckersteigerung wärmeregulatorischen Zwecken dient (H. FREUND⁶).

Schließlich wäre zu erwägen, daß, abgesehen von den bakteriellen Toxinen, auch gewisse, im fieberhaften Zustande entstehende Stoffwechselprodukte, sei es durch Beeinflussung der Leber oder der nervösen Zentren, den Blutzuckergehalt erhöhen können. In diesem Sinne schienen Versuche von J. LOEWY⁷ über Hyperglykämie nach parenteralen Eiweißinjektionen zu sprechen. Seine Ergebnisse konnten aber von W. und H. LÖHR⁸ nicht bestätigt werden. Es gelang diesen Autoren nicht, durch Proteinkörper oder Reizstoffe anderer Art, weder bei intramuskulärer noch intravenöser Verabfolgung, Hyperglykämie zu erzeugen. Auch Beziehungen zwischen Blutzuckerspiegel und Immunität ließen sich nicht feststellen.

5. Die alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie.

Schon bei normalen Menschen und Tieren kann nach Einnahme größerer Mengen leicht resorbierbaren Kohlehydrats der Blutzucker vorübergehend erheblich ansteigen. Verabfolgt man einem nüchternen Menschen etwa 50 g Traubenzucker, so werden nicht selten Maximalwerte von 0,18—0,20% erreicht. Die absolute Höhe des Blutzuckeranstiegs hängt zum Teil von dem etwas variablen Nüchtern-Ausgangswert ab. Der Anstieg des Blutzuckers geht aber meist nicht über 0,14—0,16 hinaus. Der höchste Blutzuckerwert wird nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde erreicht, worauf der Blutzuckerspiegel wieder absinkt, um in 1—1 $\frac{1}{2}$ Stunden nach der Zufuhr von Zucker auf seinen Ausgangspunkt zurückzukehren; er sinkt auch gelegentlich unter denselben herab (posthyperglykämische Hypoglykämie. E. FRANK⁹). Zeichnet man die in kurzen Zeitabständen festgestellten Blutzucker-

¹ HOLLINGER: Arch. klin. Med. **92**, 217 (1908).

² ROLLY u. OPPERMANN: Biochem. Z. **48**, 258 (1903).

³ FREUND, H. u. MARCHAND: Arch. klin. Med. **110**, 120 (1913).

⁴ SENATOR: Z. klin. Med. **67**, 253 (1909).

⁵ LÉPINE: Sucre du sang. Paris 1921.

⁶ FREUND, H.: Dieses Handb. **3**, 86 (1926).

⁷ LOEWY, J.: Zitiert auf S. 553.

⁸ LÖHR, E.: Z. exper. Med. **31**, 19 (1923).

⁹ FRANK, W. u. H.: Hoppe-Seylers Z. **70**, 291 (1911).

werte in Form einer Kurve auf, so erhält man meist die folgende typische Kurve (glykämische Kurve). Wie aus der Kurve ersichtlich, tritt der Anstieg des Blutzuckers schon wenige Minuten nach Einnahme des Zuckers ein. Offenbar ist die Schnelligkeit der Resorption für den Anstieg maßgebend. Bei Zufuhr von Zucker durch die Duodenalsonde kann die Hyperglykämie schon nach 3 Min. bemerkbar sein (LÖFFLER¹, MAHLER und RISCHAWY²). Die Schnelligkeit der Resorption muß demnach außerordentlich groß sein. POLLAK³ berechnet, daß in den ersten 3 Min. ungefähr 4,5 g Zucker resorbiert werden, was ungefähr der Gesamtmenge des Blutzuckers entspricht. Bei verlangsamter Resorption (durch Verabfolgung von Opium) wird eine sehr flache Kurve erhalten (AF KLERKER⁴).

Der vom Darm der Leber zuströmende Zucker wird von dieser offenbar zunächst ungenügend zurückgehalten, so daß ein Teil die Leberschranke durchbricht und in den allgemeinen Kreislauf gelangt. Der Blutzucker steigt so lange an, bis der ins Blut gelangte Zuckerüberschuß von den Geweben, insbesondere den Muskeln, aufgenommen und verwertet wird. Der Anstieg des Blutzuckers löst durch irgendeinen Mechanismus (s. S. 542) erhöhte Abgabe von Insulin aus dem Pankreas aus. Letzteres erhöht aber die Aufnahmefähigkeit der Gewebe für Zucker und beschleunigt seine Verbrennung und Polymerisation zu Glykogen. Die Steigerung der Zuckeroxydation zeigt sich in dem etwa $\frac{1}{2}$ Stunde nach Zuckerzufuhr einsetzenden Steigen des respiratorischen Quotienten. In dieser Phase beginnt denn auch der Abfall der glykämischen Kurve. Daß nun bei weiterem Nachströmen von Zucker aus dem Darne kein Anstieg des Blutzuckerspiegels mehr erfolgt, verhindert die Leber, die nunmehr (wahrscheinlich ebenfalls unter dem Einflusse des Insulins) durch Glykogenstapelung jeglichen Übertritt von Zucker in die periphere Zirkulation verhindert. Die Fortdauer der Oxydationssteigerung ist sicher zum Teile auf die vermehrte Leberarbeit zu beziehen. Ist die Glykogenbildung in der Leber einmal in Gang gebracht, so arbeitet diese so vollkommen, daß auch weitere Zuckergaben den Blutzucker nicht mehr ansteigen lassen (TRAUGOTT⁵, STAUB⁶). Der Verlauf der glykämischen Kurve kann durch verschiedene Momente beeinflußt werden. Nach Einnahme größerer Zuckermengen (150–200 g) ist der Anstieg des Blutzuckers höher und die Hyperglykämie von längerer Dauer (FOLIN und BERGLUND⁷, TAYLER und HULTON⁸ u.a.) Nach STAUB ist der Grad der erreichten Hyperglykämie von der Größe der Zuckerzufuhr abhängig, wenn auch nicht immer eine derartige Gesetzmäßigkeit besteht (TRAUGOTT, HANSEN⁹). Offenbar mischen sich öfters individuelle, noch nicht erkennbare Einflüsse in den Ablauf der Geschehnisse ein; verläuft doch schon beim Einzelmenschen die glykämische Kurve an verschiedenen Tagen nicht immer ganz gleichmäßig.

Vor allem sind Einflüsse der Ernährung, besonders Menge und Art der an vorausgegangenen Tagen genommenen Nahrung von starkem Belang für die Ge-

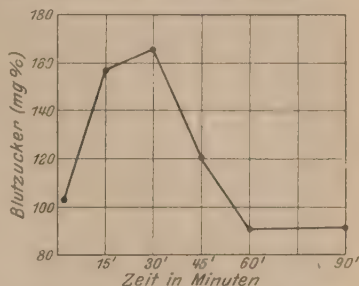


Abb. 41. Blutzuckerkurve nach Verabfolgung von 50 g Glucose.

¹ LÖFFLER: Biochem. Z. **121**, 316 (1922).

² MAHLER u. RISCHAWY: Med. Klin. **1926**, 1135.

³ POLLAK: Klin. Wschr. **1921**, 1942.

⁴ AF KLERKER: Biochem. Z. **62**, 11 (1914).

⁵ TRAUGOTT: Klin. Wschr. **1922**, 892.

⁶ STAUB: Z. klin. Med. **91**, 44 (1921); **93**, 89 (1922).

⁷ FOLIN u. BERGLUND: J. of biol. Chem. **51**, 209 (1922) u. **61**, 241 (1924).

⁸ TAYLER u. HULTON: J. of biol. Chem. **25**, 173 (1916).

⁹ HANSEN: Acta med. scand. (Stockh.) **4** (Suppl.) (1923).

stalt der Kurve. Schon J. BANG hatte die wichtige Beobachtung gemacht, daß hungernde Kaninchen nach Zufuhr von Glucose höheren und länger andauernden Anstieg des Blutzuckers hatten als Tiere, die in gewöhnlicher Weise ernährt worden waren. Beim Menschen hatten besonders TRAUGOTT sowie STAUB dieser Frage ihre Aufmerksamkeit geschenkt und kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie BANG. Heute kann man aus diesen Befunden ableiten, daß nach vorausgegangenem Hungern oder mehrtätiger Kohlehydratkarenz die Blutzuckerkurven nach Glucosezufuhr deshalb steiler ansteigen und länger auf ihrer Höhe verharren, weil unter diesen Bedingungen ein Mangel an disponiblen Pankreashormon besteht und es längerer Zeit bedarf, bis auf den Reiz des Blutzuckeranstiegs die Sekretion von Insulin erfolgt (vgl. hierzu S. 543).

Weniger übersichtlich sind zur Zeit noch die Wirkungen, die verschiedene auf das autonome Nervensystem wirkende Stoffe auf die Gestaltung der Kurve ausüben. So soll Ergotamin und Atropin zu einer Abflachung der Kurve führen (HETENYI¹, GRUNKE², POLLAK³, ALLARD⁴, BERTRAM⁵). Ebenso wenig ist klar, weshalb gelegentlich schon kleinste Zuckermengen Anstieg des Blutzuckers hervorrufen. Man nimmt an, der zugeführte Zucker übe zugleich einen Reiz auf die Leber aus, die zur Mobilisierung gespeicherten Glykogens führe (TRAUGOTT⁶, EISNER und FORSTER⁷). In diesem Sinne behauptet auch neuerdings LOEWI, es trete nach oraler Zuckerzufuhr im Blute eine (nicht adrenalinartige) Substanz, die er Glykamin nennt, auf, welche entgegengesetzte Wirkung wie Insulin ausübe und die Leberzellen zu vermehrter Zuckerabgabe ins Blut veranlasse. Übrigens hat schon früher C. v. NOORDEN in mehr allgemeiner Fassung von einer Reizwirkung des Nahrungszuckers auf die Leber gesprochen.

Im Gegensatz zu Dextrose bewirkt *Lävulose* selbst in größeren Mengen keine oder nur geringgradige Erhöhung des Blutzuckers, wie ISAAC⁸ zuerst feststellte und andere bestätigten. Zum Teil hängt dies sicher mit der langsameren Resorption der Lävulose zusammen (CORI⁹), dürfte aber auch durch die leichtere Einbeziehung der Lävulose in den Stoffwechsel der Leber mit bedingt sein. *Galaktose* scheint sich im wesentlichen wie Dextrose zu verhalten, falls nicht Mengen über 40 g verabfolgt werden (KAHLER und MACHOLD¹⁰). (Siehe auch S. 507.) Nach Genuß von Stärke in größerer Menge zeigten die glykämischen Kurven vielfach ein ähnliches Aussehen wie nach größerer Dextrosegabe, jedoch erfolgte im allgemeinen Anstieg und Abfall der Kurve langsamer. Differenzen bei den einzelnen Stärkearten hängen wohl mit verschiedener Schnelligkeit der Darmverdauung zusammen (STRAUSS¹¹, GEHRIG¹²).

Alimentäre Glykosurie. Die alimentäre Glykosurie ist Folge der alimentären Hyperglykämie. Wie oben bereits erwähnt, kann der Blutzucker beträchtliche Höhe erreichen, ehe es zum Übertritt desselben in den Harn kommt. Deshalb findet sich alimentäre Glykosurie beim Gesunden nur nach Zufuhr von Monosacchariden. Selbst nach reichlicher Aufnahme von Stärke wird Zuckerausscheidung bei nichtdiabetischen Individuen niemals beobachtet, weil die Hyperglykämie nicht so starke Grade erreicht wie nach Zuckerzufuhr, die Polysaccharide

¹ HETENYI: Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1926.

² GRUNKE: Z. exper. Med. **52**, 288 (1926).

³ POLLAK: Wien. med. Wschr. **1925**, Nr 5.

⁴ ALLARD: Arch. f. exper. Path. **115**, 1 (1926).

⁵ BERTRAM: Arch. f. exper. Path. **115**, 259 (1926).

⁶ TRAUGOTT: Zitiert auf S. 555.

⁷ EISNER u. FORSTER: Klin. Wschr. **1921**, 839.

⁸ ISAAC, S.: Med. Klin. **1920**, 1207. ⁹ CORI: Zitiert auf S. 471.

¹⁰ KAHLER u. MACHOLD: Wien. klin. Wschr. **1922**, 414.

¹¹ STRAUSS: Diss. Frankfurt 1920.

¹² GEHRIG: Verh. d. Kongr. f. inn. Med. **1922**, 143.

nach erst im Darne saccharifiziert werden müssen und deshalb nur langsam resorbiert werden. Ist also Glycosuria alimentaria e saccharo ein durchaus physiologischer Vorgang, so muß Glycosuria alimentaria ex amylo als Störung des Kohlehydratstoffwechsels angesehen werden und sie gilt schon lange als pathognomonisch für Diabetes.

Man bezeichnet nach F. HOFMEISTER als Assimilationsgrenze die Grenze bis die Zuckerzufuhr gesteigert werden kann, ehe es zum Übertritt von Zucker in den Harn kommt. Sie ist bei den verschiedensten Monosacchariden nicht gleich, wie die folgende, dem Buche von v. NOORDEN und ISAAC entnommene Tabelle zeigt.

Es erscheint Zucker im Harn, wenn die einmalige Zufuhr in nüchternem Zustande beträgt:

bei Milchzucker mehr als	120 g
„ Rohrzucker „ „	150—200 g
„ Fruchtzucker „ „	120—150 „
„ Traubenzucker mehr als	150—180 g
„ Galaktose mehr als	40 g.

Die vom Gesunden ausgeschiedene Zuckermenge ist stets sehr gering, sie beträgt selten mehr als 2%, höchstens 5% des aufgenommenen Zuckers. Bemerkenswert ist, daß die Assimilationsgrenze für Lävulose nicht wesentlich verschieden von der des Traubenzuckers ist, trotzdem wie erwähnt, der Blutzuckerspiegel nach Lävulose kaum ansteigt, und nach den Versuchen S. ISAACS die Partialkonzentration der Lävulose höchstens $\frac{1}{3}$ des Gesamtblutzuckers ausmacht. Offenbar ist der Grund, daß im Gegensatz zum Traubenzucker die „Nierenschwelle“ der Lävulose sehr niedrig liegt und diese deshalb schon beim Kreisen geringer Mengen im Blute im Harn erscheint.

Alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie in Krankheiten. Das Auftreten von Hyperglykämie nach Zuckerzufuhr ist ein durchaus physiologischer Vorgang. Man findet aber bei zahlreichen Krankheitszuständen häufig noch eine Verstärkung des Grades der Hyperglykämie sowie längerer Dauer ihres Ablaufs. Infolgedessen wird auch unter pathologischen Verhältnissen viel öfters alimentäre Glykosurie als bei Gesunden beobachtet.

Fieberhafte Erkrankungen. Bei vielen von Fieber begleiteten Krankheiten ist die Blutzuckersteigerung nach Zuckerzufuhr oft sehr beträchtlich, ohne daß es immer zur Zuckerausscheidung zu kommen braucht. Auch besteht öfters schon Hyperglykämie im nüchternen Zustande. Vielleicht ist Schädigung des pankreatischen Inselapparates durch die Fiebernoxe (v. NOORDEN), möglicherweise auch Störung der Lebertätigkeit Ursache der Erscheinung. (Siehe auch S. 554.)

Leberkrankheiten. Bei den verschiedensten Erkrankungen der Leber wird abnorm steiler Anstieg der glykämischen Kurven mit verzögertem Abfall beobachtet. Dies ist nach Dextrose ausgesprochener als nach Lävulose. Wenn trotzdem alimentäre Lävulosurie bei Leberaffektionen häufiger als alimentäre Dextrosurie beobachtet wird, so kommt dies daher, daß die im Gegensatz zum Gesunden stärkere Erhöhung des Lävulosespiegels im Blute bei der niedrigen Nierenschwelle dieses „blutfremden“ Zuckers leicht zur Ausscheidung desselben im Harn führt, während selbst hochgradige Dextrosämie noch keinen Übertritt des Zuckers in den Harn im Gefolge zu haben braucht (S. ISAAC¹). (Über alimentäre Galaktosurie bei Leberkrankheiten siehe S. 508.)

Erkrankungen endokriner Drüsen. Bei Morbus Basedow und Hyperthyreosen ist häufig Höhe und Dauer der alimentären Hyperglykämie beträchtlicher als bei normalen Personen, womit übereinstimmt, daß sich hier alimentäre Glykosurie

¹ v. NOORDEN u. ISAAC: Die Zuckerkrankheit, Berlin 1928, S. 42.

besonders häufig einstellt. Ob dafür erhöhte Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems oder Störungen der Pankreasfunktion verantwortlich zu machen sind, ließ sich bislang nicht entscheiden. Beim Myödem ist die alimentäre Hyperglykämie geringer als bei Gesunden, was sich auch in Erhöhung der Assimilationsgrenze für Traubenzucker zeigt. Auch beim Hunde nach Schilddrüsenexstirpation ist letztere hoch. Andererseits wirkt Entfernung der Epithelkörperchen im entgegengesetzten Sinne.

Bezüglich der Hypophyse s. S. 549. Bei den Erkrankungen der Hypophyse wurde die alimentäre Hyperglykämie nur in einzelnen Fällen studiert (FORSCHBACH und SEVERIN, RITTER und WEILAND, JANNEY und ISAACSON). Eindeutige Ergebnisse wurden nicht gewonnen¹.

II. Die diabetische Stoffwechselstörung.

1. Bedeutung des Pankreas für die Entstehung des Diabetes.

Die wichtigste Störung des intermediären Kohlehydratstoffwechsels ist die diabetische. Ihr Hauptsymptom ist Erhöhung des Blutzuckerspiegels und von dieser in weitem Maße abhängig Zuckerausscheidung im Harn. Aber die diabetische Hyperglykämie unterscheidet sich von den im vorigen Abschnitte besprochenen Formen von Hyperglykämie doch in wesentlichen Punkten. Bei ihnen handelt es sich um einfache Störungen der Blutzuckerregulation, sei es daß bei überreichlicher Zufuhr leicht resorbierbarer Kohlehydrate die Vorrichtungen des Organismus nicht ausreichen, um den Übertritt kleiner Mengen Zuckers in den Harn zu verhindern oder sei es, daß infolge nervöser oder endokriner Störungen vorübergehend die Abgabe von Zucker ins Blut erhöht wird. Die diabetische Hyperglykämie beruht zwar, wie wir sehen werden, letzten Endes auch auf endokriner Störung, aber weil diese in verminderter Bildung oder gänzlichem Ausfall des für den Kohlehydratstoffwechsel wichtigsten Hormons, des Insulins, besteht, so sind ihre Auswirkungen für den Organismus außerordentlich viel schwerere. Hyperglykämie und Glykosurie bei Diabetes sind zum größten Teile Folge gestörter Assimilation der Kohlehydrate, die je nach dem Grade der Störung zu tiefgreifenden Veränderungen des ganzen Stoffwechsels führen kann.

Zwei Tatsachen sind als Marksteine der ganzen Diabetespathologie zu betrachten: die 1889 durch v. MERING und MINKOWSKI² gemachte Entdeckung, daß nach Exstirpation des Pankreas beim Tiere sich ein Diabetes entwickelt, der in den wesentlichen Zügen dem schweren Diabetes des Menschen gleicht, und die mehr als 3 Dezentennien später erfolgte Darstellung des Pankreashormons durch BANTING und BEST³. Dadurch wurde die pathogenetische Erforschung des Diabetes auf eine einheitliche Basis gestellt. Jeder echte Diabetes, so kann man heute mit unwesentlichen Einschränkungen sagen, ist ein pankreatischer Diabetes. In seiner reinsten Form bietet er sich beim pankreaslosen Hunde dar. Deshalb ist man berechtigt, den experimentellen Pankreasdiabetes in den Mittelpunkt aller theoretischen Erörterungen über das Diabetesproblem zu stellen.

Die Rolle des Pankreas in der Pathogenese des Diabetes. Schon seit langer Zeit lagen mancherlei klinische Hinweise für die häufige Verknüpfung von Diabetes mellitus mit Erkrankungen des Pankreas vor. Bereits im Jahre 1788 berichtete COWLEY über einen schweren Fall von Diabetes mit Pankreassteinen und Pankreasatrophie. Der erste, der mit Bestimmtheit Pankreaserkrankung als Ursache

¹ Ausführliche Literatur bei v. NOORDEN u. ISAAC, S. 43ff.

² MERING, J. v.; u. O. MINKOWSKI: Arch. f. exper. Path. **26**, 371 (1889).

³ BANTING u. BEST: The internal secretion of pancreas. J. Labor. a. clin. Med. **7**, 251 (1922).

les Diabetes ansprach, war BOUCHARDAT, dem sich besonders LANCEREAUX an-
schloß. Sein Schüler LAPIERRE konnte 1877 in seiner Dissertation über 65 Fälle
von Diabetes mit Pankreasaffektionen berichten. Später hatten sich manche
Experimentatoren vergeblich oder mit wechselndem Erfolge bemüht, durch Ex-
stirpation des Pankreas oder durch Durchschneidung seiner Nerven oder durch
Unterbindung seiner Ausführungsgänge Glykosurie zu erzeugen, so daß der wich-
tigen Rolle des Pankreas in der Pathologie des Diabetes trotz der vorliegenden
klinischen Beobachtungen allgemeine Anerkennung versagt blieb.

Erst im Jahre 1889 gelang dann J. v. MERING und O. MINKOWSKI und gleich-
zeitig DE DOMINICI die vollständige Exstirpation des Pankreas beim Hunde und
der Nachweis, daß als Folge derselben sich schwerer Diabetes einstellt. Ist die
Entfernung des Pankreas keine totale, d. h. bleibt etwa ein Zehntel desselben in
funktionstüchtigem Zustande zurück, so kommt ein Diabetes leichter Form
zum Ausbruch. Verodet aber in der Folge das zurückgebliebene Stück der Drüse,
so entwickelt sich allmählich schwerer Diabetes (sog. SANDMEYERScher Diabetes¹).
Läßt man mehr als etwa ein Zehntel der Drüse in funktionstüchtigem Zustande
zurück, so ist auf Eintritt des Diabetes nicht sicher zu rechnen. Nicht nur beim
Hunde, sondern bei allen Tierarten, bei denen die Pankreasexstirpation aus-
geführt wurde, entwickelte sich Diabetes: so bei Katzen (ALLEN², SANDMEYER),
bei Schweinen (MINKOWSKI), bei Fröschen und Schildkröten (MARKUSE³, ALDE-
HOFF⁴), auch bei Fischen (CAPARELLI⁵, DIAMARE⁶) sowie bei Vögeln (KAUSCH⁷,
WEINTRAUD⁸). Bei letzteren fehlt gewöhnlich Glykosurie, während Hyperglykämie
zets vorhanden ist.

Die Durcharbeitung des großen Fundes hat O. MINKOWSKI⁹ in grundlegenden
Arbeiten ausgeführt, und diese waren von größtem Einfluß auf die Entwicklung
der ganzen Diabetesfrage. Die im Jahre 1922 erfolgte Darstellung des Pankreas-
hormons durch BANTING und BEST war Krönung und letzte Auswirkung der
Arbeiten von MERING und MINKOWSKI.

Der experimentelle Pankreasdiabetes bildete den Ausgangspunkt der Lehre
von der inneren Sekretion des Pankreas. MINKOWSKI wurde ihr Begründer, als
er durch einen klassischen Versuch zeigte, daß Auftreten des Diabetes beim Hunde
verhindert wird, wenn dem des Pankreas beraubten Tieres ein genügend großes
Stück der Drüse außerhalb der Bauchhöhle unter die Haut transplantiert wird.
Solche Transplantationsversuche wurden später von HÉDON, THIROLOIX, LOM-
BROSO, MARTINA u. a. mit dem gleichen Erfolge wiederholt. Damit war erwiesen,
daß das Pankreas, unabhängig von seiner Lage in der Bauchhöhle und unabhängig
von seiner äußeren Sekretion in den Darm einen für den normalen Ablauf des
Kohlehydratstoffwechsels unentbehrlichen Stoff in die Blutbahn liefert. Durch
Transfusionsversuche zeigten verschiedene Forscher, daß das Pankreashormon
auch im Blute vorhanden ist. Am überzeugendsten waren in dieser Hinsicht die
Experimente HÉDONS: Verband er einen normalen und einen pankreasdiabetischen
Hund durch gekreuzte Anastomosen zwischen beiden Carotiden, so verschwand
die Glykosurie bei dem diabetischen Tiere während der Dauer der Vereinigung. In

¹ SANDMEYER: Z. Biol. **31**, 12 (1894).

² ALLEN: Glycosuria and Diabetes. Monographie 1913.

³ MARKUSE: Z. klin. Med. **26**, 225 (1894).

⁴ ALDEHOFF: Z. Biol. **28**, 293 (1894).

⁵ CAPARELLI: Arch. ital. Biol. **21**, 398 (1894).

⁶ DIAMARE: Zbl. Physiol. **10**, 545 (1905).

⁷ KAUSCH: Arch. f. exper. Path. **37**, 274 (1896).

⁸ WEINTRAUD: Arch. f. exper. Path. **34**, 303 (1894).

⁹ MINKOWSKI: Unters. über die Diab. mell. nach Pankreasexstirpation. Leipzig 1893
— Arch. f. exper. Path. **1908**, 395.

ähnlicher Weise hat FORSCHBACH¹ an seinen Parabiosetieren gezeigt, wie bei künstlicher Vereinigung zweier Tiere das eine Tier das andere vor dem Eintritt des Diabetes zu schützen vermag, wenn diesem das Pankreas exstirpiert wurde. Entfernt man trächtigen Hündinnen gegen Ende der Schwangerschaft das Pankreas, so bleibt der Diabetes aus, solange die Feten am Leben sind und das fetale Pankreas die Mutter mit dem nötigen Hormon versorgt. BIEDL wies das Hormon auch in der Lymphe nach. Wenn er bei Hunden Chylus und Lymphstrom durch Unterbindung des Ductus thoracicus oder durch Ableiten nach außen mittels einer Fistel ausschaltete, so schied ein großer Teil der operierten Tiere dauernd Zucker aus.

Schon frühzeitig und sich auf das fruchtbarste auswirkend, richtete sich die Aufmerksamkeit auf die sog. LANGERHANSschen Inseln des Pankreas als Ursprungsort des Hormons. Ein wesentlicher Beweis für die innersekretorische Funktion der Inseln war das Ausbleiben des Diabetes nach experimenteller Unterbindung der Ausführungsgänge des Pankreas, die zur Verödung des exkretorischen Drüsengewebes führt, die Inseln aber unversehrt läßt (D. ARNOZAN und VAILLARD, SSOBOLEW, MCCALLUM, OPIE u. a.). Die Darstellung des Pankreas-hormons aus solchen verödeten Drüsen (BANTING und BEST) sowie die Bereitung von Insulin aus dem vom übrigen Pankreas getrennt liegenden Inselapparat der Fische (MACLEOD²) haben in neuester Zeit jeden Zweifel an der Richtigkeit der Inseltheorie beseitigt. Möglich, daß auch die Zellen der Tubuli neben der äußeren ein altruistisches Restvermögen innerer Sekretion haben, wie HERXHEIMER³, SEYFARTH⁴ u. a., unter Hinweis auf den gemeinsamen, entwicklungsgeschichtlichen Ursprung beider Gewebe aus dem Epithel des Pankreasganges annehmen, praktisch genommen stellen die Inseln selbständiges Gebilde dar, die als alleinige Produzenten des Hormons zu gelten haben.

In guter Übereinstimmung mit den experimentellen Befunden stand, daß auch beim Menschen nach WEICHSELBAUMS⁵ Untersuchungen das Pankreasgewebe in weitem Umfang zerstört sein kann, ohne daß es zu Diabetes kommt, wenn nur eine genügende Zahl LANGERHANSscher Inseln unversehrt ist. Andererseits weisen letztere bei menschlichem Diabetes charakteristische Veränderungen auf, die so konstant sind, daß unter günstigen Untersuchungsbedingungen der schwere Diabetes fast immer mikroskopisch diagnostizierbar ist (ALLEN⁶, CONROY u. a.). Die wichtigsten an den Inseln bei Diabetes erhobenen Befunde sind: Verminderung ihrer Zahl, Atrophie, Sklerosierung, schließlich die von WEICHSELBAUM besonders bei jugendlichen Diabetikern zuerst beschriebene hydropische Degeneration der Inselepithelien mit Bildung zahlreicher Vakuolen in den Zellen und schließlichem Zerfall derselben.

So wenig an der ursächlichen Verknüpfung der erstgenannten Inselveränderungen mit Diabetes gezweifelt wird, so umstritten ist noch in ihrer Bedeutung die hydropische Degeneration, die von manchen Autoren nicht als Ursache, sondern als Folge des Diabetes angesehen wird. So meint F. M. ALLEN⁶, sie werde durch Überanstrengung der Zellfunktion hervorgerufen, wenn durch unzureichende Ernährung, z. B. zu starke Kohlehydratbelastung oder durch Überfüttern mit Fleisch und Fett zu starke Anforderungen an den noch erhaltenen Rest funktionierenden Inselgewebes gestellt werden. Sie trete nur in schweren

¹ FORSCHBACH: Arch. f. exper. Path. **60**, 131 (1908).

² MACLEOD: Zus. Darst. S. 469.

³ HERXHEIMER: Dtsch. med. Wschr. **1920**, 522.

⁴ SEYFARTH: Klin. Wschr. **1924**, 1085.

⁵ WEICHSELBAUM: Veränderung der Pankreas bei Diabetes. Wien 1910.

⁶ ALLEN: J. metabol. Res. **1** (1922).

illen und bei langer Dauer der Erkrankung als Folge funktionellen Zusammenbruchs der Zellen auf. ALLENS Auffassung wird gestützt durch seine Beobachtung, daß die bei Hunden im Verlaufe des SANDMEYERSchen Diabetes sich einstellende Erödung des zurückgebliebenen Pankreasrestes durch allmähliche hydropische Degeneration der Inseln zustande kommt, die schließlich zu ihrer völligen Auflösung führt.

Die Störungen des Kohlehydratstoffwechsels nach Pankreasexstirpation.

Die Ausscheidung von Zucker im Harn beginnt innerhalb der ersten 24 Stunden, sie erreicht ihren Höhepunkt am 2. oder 3. Tage nach der Operation. Die Glykosurie dauert noch fort, wenn dem Tiere alle Kohlehydrate in der Nahrung entzogen werden oder wenn es gar dem Hunger ausgesetzt wird. Sie zeigt — gleichgültig, ob die Tiere hungern, mit Fleisch oder Fett gefüttert werden — häufig eine ganz bestimmte Intensität, insofern die Menge des im Harn ausgeschiedenen Zuckers in einem konstanten Verhältnis zu der des ausgeschiedenen Stickstoffes steht. MINKOWSKI¹ fand, daß der Quotient D : N im Harn meist 1,8 beträgt. Diese Zahl hat eine große Rolle gespielt, da man glaubte, aus ihr den Umfang der Zuckerbildung aus Eiweiß erschließen zu können (vgl. Näheres S. 525).

Kohlehydrate, insbesondere Traubenzucker, werden vom pankreaslosen Tiere fast quantitativ mit dem Harn ausgeschieden, eine Sonderstellung nimmt Fructose ein, die zum Teil im Körper verwertet wird (O. MINKOWSKI). Nach partieller Exstirpation behält das diabetische Tier noch eine gewisse Toleranz für Kohlehydrat, und diese richtet sich nach F. M. ALLENS² groß angelegten Versuchen nach der Größe des erhaltenen Pankreasrestes. Sie verschlechtert sich bei Zufuhr von viel Kohlehydrat fortschreitend. Das damit verbundene allmähliche Zugrundegehen der Zellen des Inselnsystems beruht wahrscheinlich auf funktioneller Überlastung.

Zufuhr von Eiweiß läßt die Glykosurie ebenfalls ansteigen. Zahlreiche Substanzen (Aminosäuren u. a.) wurden auf ihre, die Glykosurie steigernde Wirkung untersucht; die Ergebnisse dieser Forschungen haben viel dazu beigetragen, den Chemismus der Zuckerbildung aus Eiweiß zu klären (s. S. 520).

Die Hyperglykämie ist beträchtlich. Die Durchschnittswerte des Blutzuckers betragen 0,3–0,5%, nach Zufuhr von Kohlehydrat können sie 0,8% und mehr erreichen (MINKOWSKI u. v. a.). Der Anstieg des Blutzuckers erfolgt schon 2–3 Stunden nach der Exstirpation (HÉDON und GIRAUD³).

Die allgemeinen Krankheitserscheinungen gleichen bis in Einzelheiten den vom schweren Diabetes des Menschen her bekannten: Polyurie, Polydipsie, Abmagerung, Verfall der Kräfte, Tod im Koma. Besonders ähnlich wird das Krankheitsbild, wenn man zunächst die partielle Pankreasexstirpation ausführt. Es entwickelt sich dann mit fortschreitender Degeneration des zurückgebliebenen Pankreasrestes erst allmählich ein schwerer Diabetes, der in neuerer Zeit, besonders von F. M. ALLEN hinsichtlich der Glykosurie, der Kohlehydrattoleranz, des Einflusses verschiedener Ernährung usw., eingehend studiert wurde.

Totalexstirpierte Hunde überleben den Eingriff höchstens 2–3 Wochen. Durch Zufuhr von Insulin kann man auch solche Tiere unbegrenzte Zeit am Leben erhalten (HÉDON⁴).

¹ MINKOWSKI, O.: Untersuchungen über die Diabetes nach Pankreasexstirpation. Leipzig 1893.

² ALLEN: Experimentelle Studien an Diabetes. J. of exper. Med. **31**, 363 (1920) — Amer. J. med. Sci. **160**, 781 (1920) — Amer. J. Physiol. **54**, 375 (1920).

³ HÉDON u. GIRAUD: C. r. Soc. Biol. **83**, 330 (1920).

⁴ HÉDON: C. r. Soc. Biol. **93**, 596 (1925).

Ausscheidung von Aceton, Acetessigsäure, β -Oxybuttersäure ist bei apankreatischen Tieren im allgemeinen nur in geringem Grade vorhanden oder kann sogar ganz fehlen, was aber keinen grundsätzlichen Unterschied zwischen experimentellem und menschlichem Diabetes bedeutet. Fleischfresser neigen überhaupt wenig zu Ketonurie, offenbar weil hier die Verknüpfung zwischen Kohlehydratgehalt der Kost und Ketonkörperbildung aus Fettsäuren viel lockerer ist als beim Menschen. Doch läßt sich bei Hunden nach partieller Pankreasextirpation sowohl durch fortgesetztes Hungern wie durch reichliche Fettfütterung schwere Acidosis mit echtem Koma erzeugen (F. M. ALLEN¹). Der Unterschied gegenüber Hunden mit Totalexstirpation ist teilweise dadurch bedingt, daß solche Tiere so gut wie gar kein Fett resorbieren, was aber nach partieller Entfernung noch der Fall ist.

Noch in einem anderen Punkte ist die Stoffwechselstörung beim Pankreasdiabetes andersartig als bei schweren Formen des menschlichen Diabetes. Es kommt zu starker Steigerung des Eiweißumsatzes sowie der Fettverbrennung. Hungernde pankreaslose Hunde zersetzen dreimal soviel Eiweiß wie hungernde Normalhunde (FALTA, GROTE, STÄHELIN², MURLIN und KRAMER³ u. a.). Diese Steigerung der gesamten Stoffwechselprozesse, die wohl wesentlich zur raschen Entwicklung von Abmagerung und Kachexie beiträgt, ist nach ALLEN⁴ durch Fehlen eines besonderen Stoffwechselhormons bedingt, nach C. v. NOORDEN ist sie die Folge des Wegfalls von Hemmungen, die normalerweise vom Pankreas auf die Schilddrüse wirken. Nach Ausfall des Pankreas mache sich die oxydationssteigernde Kraft der Schilddrüse in verstärktem Maße geltend, es entstehe ein „pankreatopriver Hyperthyreoidismus“.

Der respiratorische Quotient ist stets sehr niedrig; im nüchternen Zustande schwankt er zwischen 0,67 und 0,72 (FALTA, GROTE und STÄHELIN, MURLIN und KRAMER, PATTERSON und STEPHANSON, GRAFE⁵ und MICHAUD u. a.). In den ersten 3–4 Tagen nach totaler Pankreasextirpation erhöht orale oder intravenöse Zufuhr von Traubenzucker sowohl die Oxydationsprozesse wie den respiratorischen Quotienten, die Ausschläge werden aber dann von Tag zu Tag geringer, um schließlich ganz auszubleiben (MURLIN und KRAMER, VERZÁR⁶).

Verhalten des Glykogens. Nach Pankreasextirpation versiegt die Glykogenablagerung in der Leber rasch; es bleiben nur Spuren von Glykogen übrig, während die Muskeln weniger und erst später ihr Glykogen einbüßen. Nach 5 Tagen fand MINKOWSKI noch einen Glykogengehalt der Muskeln von 0,25^{0/100}. Nach partieller Extirpation ist die Glykogenverarmung der Leber weniger ausgesprochen. Bemerkenswert ist, daß die Leukocyten und Nierenepithelien diabetischer Hunde reichlich Glykogen enthalten (MINKOWSKI). Reichliches Füttern mit Kohlehydraten erhöht den Glykogengehalt der Leber nicht über Spuren, eine Ausnahme macht Lävulose, sie bereichert sowohl die Leber wie Muskeln erheblich mit Glykogen (MINKOWSKI).

Wie immer bei Glykogenschwund findet sich auch im totalen Pankreasdiabetes *hochgradige Verfettung der Leber*. Die Leber kann gewaltige Mengen Fettes, bis zu 40% des frischen Organs, enthalten (MINKOWSKI, ROSENFELD⁷).

Die Verfettung kommt durch Einwanderung von Fett aus den Depots zu-

¹ ALLEN: J. metabol. Res. **3**, 775 (1923) u. **4**, 199 (1923).

² FALTA, GROTE u. STÄHELIN: Hofmeisters Beitr. **10**, 199 (1907).

³ MURLIN u. KRAMER: J. of biol. Chem. **15**, 365 (1913).

⁴ ALLEN: Zitiert auf S. 561.

⁵ GRAFE: Erg. Physiol. **21 II**, 318 (1922) (Hier ausführliche Literatur.)

⁶ VERZÁR: Biochem. Z. **44**, 201 (1912); **53**, 140 (1913); **66**, 75 (1914).

⁷ ROSENFELD: Erg. Physiol. **1 I**, 651 (1902); **2 II**, 50 (1903).

ande, sie kann ausbleiben, wenn die Tiere schon vor der Operation stark abgemagert waren, weil dann kein Depotfett zur Verfügung steht (ROSENFELD).

Die Fettzunahme betrifft hauptsächlich Neutralfett und Cholesterin. Das Leberfett ist reich an ungesättigten Fettsäuren (JOANNOVIC und PICK¹). Als Folge der Fettwanderung findet sich ferner Lipämie. (Siehe JOST, dieses Handb. ds. Bd. S. 606 ff.).

3. Das Wesen der diabetischen Stoffwechselstörung.

1) Theorie des apankreatischen Diabetes und ihre experimentelle Begründung.

Im Mittelpunkt aller der Pankreasexstirpation folgenden Erscheinungen steht die Hyperglykämie und die von ihr abhängige Glykosurie. Zwei Möglichkeiten ihrer Entstehung wurden hauptsächlich erörtert: Entweder besitzt der diabetische Organismus nicht mehr oder nur in stark vermindertem Maße die Fähigkeit, Zucker in normaler Weise zu verbrauchen, oder die Bildung von Zucker und seine Abgabe ins Blut sind bei ungestörtem Verbrauch weit über die Norm gesteigert. Für die erste Theorie hat sich besonders O. MINKOWSKI eingesetzt, die zweite fand später in C. v. NOORDEN ihren entschiedensten Vorkämpfer. Beide Theorien hatten Anhänger, die sie durch mannigfache Versuchsanordnungen zu stützen suchten. Eine sichere Entscheidung zugunsten der einen oder anderen Anschauung war nicht möglich. Erst die Entdeckung des Insulins, die gestattete, neben den durch Pankreasexstirpation hervorgerufenen Ausfallserscheinungen auch den Wirkungsmechanismus des Hormons selbst zu erforschen, hat Klarheit geschaffen. Heute stehen sich beide Theorien der Diabetesgenese nicht mehr ganz unvermittelt wie früher gegenüber, sondern wir müssen beiden ihre Berechtigung zuerkennen.

Wohl J. SEEGEN² hat als erster ausgesprochen, Ursache der diabetischen Glykosurie sei herabgesetzte Verwertung des Zuckers in den Geweben. Seit Entdeckung des Pankreasdiabetes hat dann MINKOWSKI immer die Anschauung vertreten, das Pankreas liefere einen für den normalen Umsatz der Kohlehydrate unentbehrlichen Stoff, dessen Fehlen für den Organismus Unfähigkeit bedeute, Zucker zu verbrennen. Das quantitative Wiedererscheinen des Nahrungszuckers im Harn diabetischer Tiere wurde von MINKOWSKI als wesentliche Stütze seiner Auffassung herangezogen, später sah man auch in dem Beharren des respiratorischen Quotienten auf niedrigen Werten trotz Zufuhr von Kohlehydraten einen wichtigen Beweis für die Theorie des gestörten Abbaues.

Man muß heute im Hinblick auf zahlreiche Arbeiten, die der Klärung dieses Problems gewidmet waren und besonders auf Grund der Kenntnis des Insulinmechanismus bei der Analyse der diabetischen Störung, soweit sie den Zuckerverbrauch betrifft, zweierlei auseinanderhalten: Entweder handelt es sich um Unfähigkeit, überhaupt Zucker abzubauen, oder darum, daß der Zucker aus irgendwelchen Gründen nicht schnell genug in die Abbauprozesse einbezogen werden kann.

Die erfolgreiche Bearbeitung dieser Fragen wurde erst möglich, als man über die Physiologie des Zuckerabbaues genügend orientiert war. Eine Störung im eigentlichen Chemismus des Zuckerabbaues hätte in Behinderung der fermentativen Zuckerspaltung in Milchsäure (Glykolyse) oder in Störung der diesen einleitenden Vorgang folgenden Oxydationsprozesse in Erscheinung treten müssen.

Schon ehe der Begriff der Glykolyse in heutigen Sinne, d. h. als anoxybiotischer Zerfall des Zuckermoleküls in Milchsäure, bekannt war, dachte man an

¹ JOANNOVIC u. PICK: Wien. klin. Wschr. 573 (1910).

² SEEGEN: Diabetes, 1. Aufl. 1870, 3. Aufl. 1893. Berlin.

Fehlen oder Verminderung des glykolytischen Vermögens der diabetischen Gewebe, wobei allerdings Glykolyse schlechthin mit völliger Zerstörung des Zuckers gleichgesetzt wurde. In ausgedehnten Versuchen, die seinerzeit großes Aufsehen erregten, ging zuerst R. LÉPINE¹ darauf aus, Beziehungen der Pankreasfunktion zur Hämoglykolyse aufzudecken. Er schloß aus seinen Untersuchungen, das Pankreas liefere ein Ferment, welches in die Blutbahn abgegeben werde und innerhalb des Blutes oder der Gewebe die Glykolyse, d. h. die Zerstörung des Traubenzuckermoleküls, besorge. Nach Pankreasexstirpation fehle dieses Ferment, es häufe sich daher der Zucker im Blute an. Wir wissen heute, daß Änderungen in der Wirksamkeit des glykolytischen Fermentes des Blutes mit der Pathogenese des Diabetes nichts zu tun haben. Die von LÉPINE festgestellte verminderte glykolytische Fähigkeit des diabetischen Blutes ist eine sekundäre Erscheinung, sie ist vor allem Folge der Acidose, denn es zeigte sich, daß Zunahme der H-Ionenkonzentration die Glykolyse hemmt; ebenso wirkt Erhöhung der Zuckerkonzentration ungünstig (RONA und WILENKO², BÜRGER³). Ein Vergleich der glykolytischen Wirkung des normalen und diabetischen Blutes ist deshalb nur bei gleichen Zuckerkonzentrationen möglich, was von LÉPINE außer acht gelassen wurde. Seine Untersuchungen haben daher nur noch historisches Interesse. Gleiches gilt von den Untersuchungen COHNHEIMS⁴ sowie R. HIRSCHS⁵, die zu beweisen suchten, daß in Muskeln und Leber ein glykolytisches Proferment gebildet werde, das durch Pankreasextrakt aktiviert werde.

Für Behinderung der fermentativen Zuckerspaltung ergaben sich keine Anhaltspunkte. FORSCHBACH⁶, ebenso VERZÁR und v. FEJER⁷ wiesen in den zerkleinerten Muskeln pankreasdiabetischer Kaltblüter Milchsäurebildung in normalem Umfange nach. Ganz eindeutig fand LESSER⁸, daß die Glykolyse im her ausgeschnittenen Muskel pankreasdiabetischer Frösche von der gleichen Größenordnung wie beim normalen Muskel ist. Hinsichtlich des glykolytischen Vermögens anderer Organe des diabetischen Körpers (z. B. Blutzellen) stimmte der Befund mit dem Verhalten der Muskulatur überein (LANDSBERG⁹, HAGEMANN¹⁰).

Auch Störungen der Oxydationsprozesse ließen sich niemals nachweisen. Es wurden nie Produkte unvollkommener Kohlehydratverbrennung bei diabetischen Menschen und Tieren gefunden, wie sie etwa unter dem Einfluß von Sauerstoffmangel auftreten. Die allgemeinen Oxydationen sind gerade beim Pankreasdiabetes stark erhöht (FALTA, GROTE, STÄHELIN¹¹). Eine primäre Störung der Zuckeroxydation schlossen besonders die Versuche von PARNAS¹² aus.

Man hat auch vergleichende Experimente über den Zuckerverbrauch überlebender Organe normaler und diabetischer Tiere angestellt.

Nicht ganz eindeutig waren Versuche an überlebenden Herzen diabetischer Tiere, die mit Zuckerlösung durchströmt wurden, wobei die Abnahme des Zuckers in der Durchströmungslöslichkeit als Kriterium diente. KNOWLTON u. STARLING¹³, welche die Frage zuerst aufnahmen, ferner MACLEAN u. SMEDLEY¹⁴, fanden zunächst, daß der Zuckerverbrauch

¹ LÉPINE: *Diabète sucré*. Paris 1909.

² RONA u. WILENKO: *Biochem. Z.* **59**, 173 (1913).

³ BÜRGER: *Z. exper. Med.* **31**, 1 (1923).

⁴ COHNHEIM: *Hoppe-Seylers Z.* **39**, 336 (1903).

⁵ HIRSCH: *Inaug.-Diss.* Straßburg 1904 — Hofmeisters Beitr. **4**, 535 (1904).

⁶ FORSCHBACH: *Biochem. Z.* **58**, 339 (1914).

⁷ VERZÁR u. v. FEJER: *Biochem. Z.* **53**, 140 (1913).

⁸ LESSER: *Biochem. Z.* **103**, 1 (1920).

⁹ LANDSBERG: *Arch. klin. Med.* **115**, 465 (1914).

¹⁰ HAGEMANN: Zitiert nach v. NOORDEN u. ISAAC.

¹¹ FALTA, GROTE u. STÄHELIN: *Hofmeisters Beitr.* **10**, 199 (1907).

¹² PARNAS: *Biochem. Z.* **116**, 89 (1921).

¹³ KNOWLTON u. STARLING: *J. of Physiol.* **45**, 146 (1912).

¹⁴ MACLEAN u. SMEDLEY: *J. of Physiol.* **45**, 470 (1913).

an pankreasdiabetischen Hunden stammender Herzen geringer sei als der normaler Herzen. Im vorigen später berichteten aber STARLING u. PATTERSON¹, daß zwischen dem Zuckerverbrauch des Normalherzens und des Herzens diabetischer Tiere kein Unterschied bestehe. In weiteren Arbeiten hielt dann STARLING seine ursprüngliche Meinung aufrecht, der ich auch CLARK² angeschlossen. Der außerordentlich wechselnde Ausfall der Durchströmungsversuche am Herzen erklärt sich aber aus der geringen Eignung des Herzens als Objekt zur Aufdeckung quantitativer Differenzen im Zuckerverbrauch, worauf besonders LESSER hingewiesen hat. Denn der Stoffwechsel des Herzens ist vor allem von seiner Tätigkeit abhängig, die in ihrer Stärke im einzelnen Falle wechselt, besonders, wenn es sich um bereits geschwächte Herzen diabetischer Tiere handelt. Außerdem gestattet der wechselnde Glykogengehalt des Herzens keine sicheren Schlüsse, wieviel Zucker jeweils noch aus vorhandenen Reserven genommen und verbrannt wurde. Deshalb gibt die Bestimmung des verschwundenen Zuckers keinen sicheren Anhalt, ob und wieviel Zucker tatsächlich zersetzt worden ist.

Gleiches läßt sich wegen methodischer Mängel auch von Versuchen LANDSBERG³ sowie FORSCHBACH und SCHÄFFER⁴ sagen, die den Zuckerverlust des Blutes bei Durchströmung der Extremitätenmuskeln normaler und diabetischer Tiere bestimmten.

Viel wichtiger für das Problem, ob das pankreasdiabetische Tier noch die Fähigkeit zur Zuckerverbrennung besitzt, waren schon ältere Versuche an leberlosen Tieren. Entfernt man die Leber aus dem Körper, so sinkt bekanntlich der Blutzucker, weil der Nachschub von Zucker aus der Leber aufhört (s. S. 537). Gleiches tritt nun auch beim pankreasdiabetischen Tiere ein. Der vorher stark erhöhte Blutzucker diabetischer Vögel und Hunde fällt nach Leberexstirpation bis zur Norm ab (KAUSCH⁵, MACLEOD und PEARCE⁶), ebenso nach Ausschaltung der Zuckersynthese durch gleichzeitige Vergiftung mit Phosphor oder Hydrazin (FRANK und ISAAC⁷, UNDERHILL⁸). Das wäre nicht möglich, wenn kein Abbau von Zucker in den Muskeln stattfände. Dazu stimmt, daß beim eviscerierten Tiere auch nach Pankreasekstirpation der respiratorische Quotient die Einheit erreicht (BURN und DALE⁹).

Aber MANN und MAGATH¹⁰ zeigten, daß doch gewisse Unterschiede zwischen diabetischen und nichtdiabetischen Tieren nach Leberexstirpation bestehen, besonders wenn letztere einige Tage nach Entfernung des Pankreas erfolgt. Auch beim leberlosen diabetischen Tiere sinkt innerhalb weniger Stunden der Blutzucker steil ab, aber bereits bei normalen oder übernormalen Blutzuckerwerten stellen sich die zum Tode führenden hypoglykämischen Erscheinungen ein. Daraus schließt LESSER¹¹, *beim diabetischen Tiere sei die Geschwindigkeit der Zuckerverbrennung vermindert*, und er begründet dies in folgender Weise: Hypoglykämische Erscheinungen werden dann beobachtet, wenn die Zersetzungsgeschwindigkeit des Zuckers in den Geweben unter ein bestimmtes Maß sinkt. Diese ist unterhalb einer gewissen Konzentrationsgrenze Funktion der Zuckerkonzentration im Gewebe. Bilden sich daher beim diabetischen leberlosen Tiere hypoglykämische Symptome aus, trotzdem der Blutzucker und entsprechend wohl auch der Gewebezucker noch übernormale Werte aufweisen, so muß daraus auf herabgesetzte Geschwindigkeit des Zuckerabbaues in den Geweben geschlossen werden.

¹ STARLING u. PATTERSON: J. of Physiol. **47**, 137 (1913).

² CLARK: J. of exper. Med. **24**, 621 (1916).

³ LANDSBERG: Arch. klin. Med. **115**, 465 (1914).

⁴ FORSCHBACH u. SCHÄFFER: Arch. f. exper. Path. **82**, 334 (1918).

⁵ KAUSCH: Arch. f. exper. Path. **39**, 219 (1897).

⁶ MACLEOD u. PEARCE: Amer. J. Physiol. **32**, 184 (1913).

⁷ FRANK u. ISAAC: Arch. f. exper. Path. **64**, 293 (1911).

⁸ UNDERHILL: J. of biol. Chem. **20**, 203 (1915).

⁹ BURN u. DALE: J. of Physiol. **59**, 164 (1924).

¹⁰ MANN u. MAGATH: Arch. int. Med. **31**, 797 (1923).

¹¹ LESSER: Innere Sekretion der Pankreas. (Siehe Zusammenfassung S. 12.)

Das steht mit unseren heutigen Anschauungen über den Wirkungsmechanismus des Insulins in vollem Einklang.

Jedenfalls zeigen auch diese Versuche, daß der Zuckerabbau im Muskel — soweit rein chemische Vorgänge in Frage kommen — im Pankreasdiabetes nicht gestört ist. Es bestehen keine qualitativen Unterschiede im Kohlehydratstoffwechsel normaler und diabetischer Individuen. Die Verbrennung des Zuckers ist *verlangsamt*, aber nicht aufgehoben. „Ein Wirbeltier, daß die Fähigkeit zur Zuckerzersetzung völlig eingebüßt hätte, ist nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse nicht vorstellbar“ (LESSER). Denn da als Quelle der Muskelkraft nur Kohlehydrat dient, wäre nicht klar, womit der diabetische Muskel seine energetischen Leistungen bestreiten soll, nicht zu verstehen, daß der pankreasdiabetische Hund überhaupt noch Muskularbeit leisten kann.

Die Verlangsamung der Zuckerverbrennung erklärt, daß der pankreasdiabetische Hund auf Zufuhr von Zucker nicht mit Steigerung des respiratorischen Quotienten reagiert und zugeführten Zucker fast quantitativ wieder ausscheidet¹. Diese Befunde waren die wichtigsten Beweisstücke zugunsten der Theorie, daß er die Fähigkeit zur Zuckeroxydation überhaupt nicht mehr besitze. Schon PFLÜGER hat allerdings dagegen eingewendet, die quantitative Eliminierung des Nahrungszuckers spräche nicht für Unfähigkeit des Körpers, Zucker zu verbrennen, da seine Resorption mit seiner Verbrennung nicht Hand in Hand gehe und man durchaus nicht wissen könne, wieviel Zucker anderer Quellen der Organismus doch noch verwertet habe. Auch der fehlende Anstieg des respiratorischen Quotienten nach Zuckerezufuhr ist kein Zeichen prinzipieller Störung der Zuckeroxydation, sondern besagt nur, daß im diabetischen Organismus von außen eingeführter Zucker die Zuckerverbrennung nicht weiter steigert. Schon vor Entdeckung des Insulins hat man letzteres auf Störung des Zuckerabflusses vom Blut in die Gewebe zurückgeführt (HÖBER², ARNOLDI³). Die Untersuchungen über Insulin brachten manches, was zugunsten dieser Anschauung sprechen kann.

Die Verlangsamung des Zuckerabbaues in den Geweben ist sicher *eine* der Ursachen, die das Entstehen von Hyperglykämie beim Diabetes begünstigen. Liegen nun Gründe vor, daß außerdem noch andere Faktoren dabei mitwirken, wie besonders v. NOORDEN⁴ annimmt, der in vermehrter Zuckerbildung in der Leber die wesentliche Ursache für die Zuckerüberschwemmung des Blutes erblickt? Die wichtige Rolle der Leber beleuchten die oben besprochenen Versuche am leberlosen Tiere. Entfernt man die Leber, so sinkt der Blutzucker, mit anderen Worten, wenn die Leber keinen Zucker mehr liefert, fehlt das Material, aus dem die in Blut und Harn erscheinenden Zuckermengen sich herleiten. Nach partieller Leberexstirpation können beim pankreaslosen Hunde die Symptome des Diabetes schwinden. Man kann aus diesen Versuchen aber nicht ohne weiteres schließen, die Leber sei Sitz der krankhaften Störung. Als wichtigster Beweis für letzteres wurde schon immer die außerordentlich rasche Verarmung der Leber an Glykogen und die Unfähigkeit des Organs, nach Zuckerezufuhr Glykogen zu stapeln, herangezogen. MINKOWSKI deutete allerdings den Glykogenschwund als *sekundäre* Erscheinung, als Folge des gestörten Zuckerverbrauchs, indem er sich vorstellte, die zuckerbedürftigen Verbrauchsorgane würden mit Hilfe regulatorischer Vorrichtungen die Leber zu dauernder Abgabe des endogen gebildeten und mit der Nahrung zugeführten Zuckers veranlassen. Dieser wenig befriedigenden Hypothese hat v. NOORDEN seine Theorie der *primären* Beteiligung der Leber an der diabetischen Störung entgegengestellt. Er sieht in Wegfall von Hemmungen

¹ Siehe S. 561. ² HÖBER: Dtsch. med. Wschr. 1914.

³ ARNOLDI: Erg. Med. 5, 429 (1925).

⁴ v. NOORDEN u. ISAAC: Zuckerkrankheit, 8. Aufl. 1927.

die Ursache für den Glykogenschwund. Dies bewirkte, daß zwar nicht die Polymerisation des Zuckers zu Glykogen unmöglich sei, wohl aber dessen Fixierung in der Leberzelle. In dem reversiblen Prozesse Dextrose $\rightleftharpoons$ Glykogen sei der Glykogenabbau gesteigert, also die Zuckerbildung, die der Zuckerversorgung der Leber dient.

Teilweise deckt sich die v. NOORDENSche Auffassung mit dem von NAUNYN¹ aufgestellten Begriff der Dyszoamylie, der aber im wesentlichen darunter eine Störung der Glykogenbildung, d. h. der Polymerisation von Zucker zu Glykogen, verstand.

Die Frage des Glykogenabbaues und der Glykogenbildung wurden nun in neuerer Zeit auch an der isolierten Leber diabetischer Tiere untersucht. Im Gegensatz zur Warmblüterleber enthalten überlebende Lebern diabetischer Kaltblüter infolge ihres verlangsamten Stoffwechsels zunächst noch Glykogen. Im Durchblutungsversuche fand sich aber eine stärkere Hydrolysegeschwindigkeit des Glykogens und eine größere Zuckerabgabe als bei Lebern normaler Tiere unter gleichen Versuchsbedingungen (LESSER², FRÖHLICH und POLLAK³). LESSER wies z. B. nach, daß in der herausgeschnittenen Leber des pankreasdiabetischen Frosches die Glykogenabnahme auf das Dreifache gesteigert ist. Die Zuckerbildung war dementsprechend ebenfalls stark erhöht. So bildeten die Lebern von Fröschen, denen 2 Tage vorher das Pankreas exstirpiert war, zwischen 1800 und 3200 mg Zucker pro 100 g Leber und 4 Stunden, während die Lebern normaler Tiere in der gleichen Zeit nur 650 mg abgaben (LESSER und ZIPF⁴). Die Muskeln zeigten hinsichtlich Glykogenolyse und Zuckerabgabe keinen Unterschied bei normalen und diabetischen Tieren. FRÖHLICH und POLLAK erhoben auch den wichtigen Befund, daß die überlebenden Lebern pankreasdiabetischer Schildkröten gegen Adrenalin besonders empfindlich sind und bei der Durchströmung mit Adrenalin mehr Zucker als normale Lebern abgeben. Diese erhöhte Adrenalinempfindlichkeit der diabetischen Leber ließ sich auch am lebenden Tiere nachweisen. Denn bei pankreaslosen Hunden entfaltet Adrenalin eine stärkere Wirkung als bei normalen Tieren (DOYON, MORELL und KAREF⁵, EPPINGER, FALTA und RUDINGER⁶, FRANK und ISAAC⁷). In Übereinstimmung damit hatte bereits HÉDON⁸ im Jahre 1894 gezeigt, daß auch der Zuckerstich, dessen Wirkungsweise sich mit der des Adrenalins deckt, bei pankreasdiabetischen Hunden Hyperglykämie und Glykosurie beträchtlich steigert. Das beweist natürlich nicht, daß erhöhter Glykogenabbau beim pankreasdiabetischen Tier nun tatsächlich durch Überwiegen des Einflusses der Nebennieren hervorgerufen wird, wie z. B. ZÜLZER⁹ annahm. Denn bei nebennierenlosen Hunden tritt der Pankreasdiabetes in gleicher Stärke wie bei vorher normalen Tieren auf (STEWART und ROGOFF¹⁰). Daher führt LESSER die gesteigerte Glykogenhydrolyse auch intra vitam nicht auf erhöhte Adrenalinsekretion oder verstärkte Adrenalinempfindlichkeit zurück, sondern auf eine durch die Pankreasexstirpation bewirkte Zustandsänderung der Leber. Diese hat zur Folge, daß die normalerweise an Strukturbestandteile adsorbierte Diastase

¹ NAUNYN: Diabetes mell. Wien 1898.

² LESSER: Biochem. Z. **103**, 1 (1920).

³ FRÖHLICH u. POLLAK: Arch. f. exper. Path. **77**, 265 (1914).

⁴ LESSER u. ZIPF: Biochem. Z. **140**, 435 (1923).

⁵ DOYON, MORELL u. KAREF: J. Physiol. et Path. gén. 1906.

⁶ EPPINGER, FALTA u. RUDINGER: Zitiert auf S. 540.

⁷ FRANK u. ISAAC: Zitiert auf S. 548.

⁸ HÉDON: C. r. Soc. Biol. **46**, 26 (1894).

⁹ ZÜLZER: Kongreßzbl. inn. Med. **1907**, 258; Berl. klin. Wschr. **1907**, 474; Dtsch. med.

Wschr. **1908**.

¹⁰ STEWART u. ROGOFF: Amer. J. Physiol. **65**, 319 (1923).

in Lösung geht, wodurch die wirksame Diastasemenge um ein Vielfaches anwächst, ohne in ihrer Gesamtmenge geändert zu werden (s. auch S. 578).

Der erhöhte Abbau des Glykogens in der pankreasdiabetischen Leber macht Untersuchungen der Frage, ob auch die Glykogenbildung als solche, d. h. die Polymerisation von Zucker zu Glykogen gestört ist, sehr schwierig. Auch bei ungestörter Glykogensynthese könnte Neubildung von Glykogen durch seinen schnellen Wiederzerfall verdeckt werden. Nur an der Kaltblüterleber gelang NISHI¹ der Nachweis, daß nach Durchströmung mit Zuckerlösung Glykogen neugebildet wird. Bei der Warmblüterleber war dies nicht der Fall (BARRENSCHEEN²). Der Schluß, demnach sei die Leber des diabetischen Warmblüters nicht mehr fähig, Zucker zu Glykogen zu polymerisieren, darf jedoch daraus nicht gezogen werden, denn es handelt sich keineswegs um einen nur für die isolierte *diabetische* Leber geltenden Befund. Auch in der überlebenden glykogenfreien Leber von Hungertieren fällt die Glykogenbildung ganz erheblich schwächer aus als in der glykogenhaltigen, und G. EMBDEN konnte sogar niemals Glykogenansatz in der Hungerleber erzielen. Stärke und Geschwindigkeit der Glykogenneubildung scheinen also davon abzuhängen, daß in der Leberzelle eine gewisse Menge disponiblen Kohlehydrats, d. h. von Glykogen, bereits vorhanden ist. Macht man die Annahme, daß auch in der Leber ebenso wie im Muskel die für die Zuckerpolymerisation nötige Energie durch Verbrennung von Milchsäure geliefert wird, so könnte man sich die Beziehungen zwischen Glykogengehalt und Glykogenneubildung so erklären, daß die Zelle durch Abbau von Glykogen zu Milchsäure und deren weitere Oxydation die Energie für den Aufbau von neuem Glykogen aus Traubenzucker nimmt. Da nach EMBDENs Untersuchungen Traubenzucker für die überlebende Leber schwer angreifbar ist und nur in sehr geringem Maße abgebaut wird, ist bei Durchströmung der glykogenarmen Leber mit Traubenzucker die Geschwindigkeit der Glykogensynthese so stark vermindert, daß etwaige Neubildung durch sofortigen Zerfall verdeckt wird. In besonderer Weise trifft dies für die diabetische Leber zu, in der nach Versuchen von EMBDEN und ISAAC³ Abbau von Traubenzucker überhaupt nicht mehr stattfindet. Somit wäre Ausbleiben der Glykogensynthese nur Folge des fehlenden Zuckerabbaues. Neben dem Mangel an disponiblen Kohlehydrat spielt sowohl in der Hungerleber wie in der diabetischen Leber Verarmung an Insulin aller Wahrscheinlichkeit eine Rolle. Das Hungertier verhält sich hinsichtlich seines Insulinvorrates wie ein diabetischer Organismus. STAUB⁴ fand, daß nach Kohlehydratfütterung sich im Blute erheblich größere Insulinmengen nachweisen lassen als im Hungerzustande. Für die Organe konnte das gleiche festgestellt werden.

Ein Verlust der elementaren Fähigkeit zur Polymerisation von Zucker darf um so weniger angenommen werden, als MINKOWSKI u. a. beim lebenden diabetischen Tiere durch Verfütterung von Fructose noch Glykogenablagerung in der Leber erzielen konnten. Das besagt nichts anderes, als daß unter Bedingungen, welche für die Leberzellen besonders günstig sind, Glykogenie erfolgen kann. Wissen wir doch, daß aus Fructose im Gegensatz zu Dextrose auch in der isolierten diabetischen Leber Milchsäure in ansehnlichen Mengen entsteht (EMBDEN und ISAAC) und somit Material für die energieliefernde Reaktion vorhanden ist. Zusammengenommen mit dem positiven Befunde an der Kaltblüterleber und der Tatsache, daß andere Gewebe, wie Leukocyten und Nierenepothelien, sich gerade im Pankreasdiabetes viel stärker als normalerweise mit Glykogen beladen, ist

¹ NISHI: Arch. f. exper. Path. **62**, 170 (1910).

² BARRENSCHEEN: Zitiert auf S. 511.

³ EMBDEN u. ISAAC: Hoppe-Seylers Z. **99**, 297 (1917).

⁴ STAUB: Insulin, 2. Aufl. 1925.

nicht einzusehen, warum gerade die Leber des diabetischen Warmblüters diese Fähigkeit eingebüßt haben sollte. Wenn trotzdem die Leber des pankreasdiabetischen Hundes an Glykogen verarmt, so kommt das daher, daß durch Ausfall des Hormons aus noch unbekannten Gründen ein verstärkter Glykogenabbau einsetzt und zweitens die Geschwindigkeit der Glykogensynthese vermindert ist, da sie mit ihr gekoppelte Oxydation von Zucker erschwert ist. Wir kommen darauf bei Besprechung der Insulinwirkung noch einmal zurück.

b) Theorie der Insulinwirkung.

Es war von vornherein zu erwarten, daß das Studium des Wirkungsmechanismus des Insulins, des Hormons des Pankreas, tieferes Verständnis der diabetischen Stoffwechselstörung ermöglichen würde, als man früher trotz aller Bemühungen bekommen konnte. Daher ist nötig, zunächst zu besprechen, was Positives über die Insulinwirkung auf den KH-Stoffwechsel bis jetzt bekannt ist.

Die unmittelbare Wirkung des Insulins ist die Herabsetzung des Blutzuckerspiegels. Sie erfolgt nicht nur bei diabetischen, sondern auch bei gesunden Menschen und Tieren.

Das Sinken des Blutzuckers beginnt schon wenige Minuten nach subcutaner Injektion mittlerer Insulinmengen, erreicht nach $1\frac{1}{2}$ –3 Stunden sein Maximum und schlägt dann in allmählichen Wiederanstieg um, so daß die Ausgangswerte ca. 5 Stunden nach der Injektion zurückgewonnen sind. Das Minimum liegt dabei 10–40% unter dem ursprünglichen Werte.

Gleichmäßiger als nach subcutaner Injektion, wobei die Schnelligkeit der Resorption mitbestimmend ist, verläuft die Blutzuckerkurve nach intravasculärer Infusion: rascher Abfall bis zum tiefsten Punkte innerhalb der ersten $1\frac{1}{2}$ Stunde, schneller Wiederanstieg zum Ausgangswerte innerhalb 1–3 Stunden; tiefster Stand und Gesamtdauer der Hypoglykämie stark abhängig von Größe der Gabe (A. BODANSKY und S. SIMPSON¹, W. RAAB²).

Beim Diabetiker findet man nach gleichen Gaben wie beim Gesunden durchschnittlich stärkeren Absturz des Blutzuckers als beim Gesunden (d. h. auf 40 bis 60% des ursprünglichen Wertes und noch weniger). Je nach besonderer Lage des Einzelfalles sind die Ausschläge aber so verschieden, daß sich Richtwerte kaum aufstellen lassen. Der Einfluß vorausgegangener und begleitender Kost tritt beim Leichtdiabetiker durchschnittlich stärker als beim Gesunden zutage.

Der Grad der Blutzuckersenkung ist zwar abhängig von der Größe der Insulindosis, geht ihr aber doch nicht streng proportional. Er wird wesentlich mitbestimmt von der jeweiligen Ernährung, insbesondere von dem Glykogenvorrat, derart, daß alle Umstände, welche Glykogenarmut bedingen (z. B. Hungern, Unterernährung, Muskelarbeit u. a.) den Niedergang des Blutzuckers beschleunigen, verstärken und die Dauer des Tiefstandes verlängern, Glykogenreichtum (z. B. vorausgehende Ernährung mit reichlich Kohlehydrat) im entgegengesetzten Sinne sich auswirkt.

Der Blutzucker kann soweit absinken, daß er nicht mehr ausreicht, die zuckerbedürftigen Organe mit Zucker zu versorgen. Dann kommt es zum sog. hypoglykämischen Symptomenkomplex: bei Tieren sich äußernd in Unruhe, Krämpfen und schließlichem Koma, beim Menschen in leichteren Graden nervöser Erregung, Parästhesien, Schweißausbruch, Schwindel, Zittern, Hungergefühl, in schweren zu cerebralen Koordinationsstörungen und Bewußtlosigkeit, sogar zum Tode führend. Wird kein Zucker zugeführt, so kann bei ausgesprochenen Erscheinungen

¹ BODANSKY u. SIMPSON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21**, 280 (1924).

² RAAB: Z. exper. Med. **42**, 723 (1924).

der Tod eintreten. Bei Kaninchen stellt sich im allgemeinen der hypoglykämische Komplex bei einem Sinken des Blutzuckers bis auf 0,045% ein („Krampfgrenze“). beim nichtdiabetischen Menschen können sich die Initialerscheinungen auch schon bei höheren Werten, etwa 0,06% bemerkbar machen. Beim Diabetiker liegt, ebenso wie beim pankreasexstirpierten Hund die Grenze, bei der sich hypoglykämische Symptome einstellen können, höher als bei normalen Individuen, ohne daß ein bestimmter Grenzwert angegeben werden kann.

Das Sinken des Blutzuckers nach Injektion von Insulin konnte natürlich auf zweierlei Weise: sowohl durch *Verminderung der Zuckerabgabe aus der Leber*, als auch durch *vermehrten Zuckerverbrauch in der Peripherie* erklärt werden. Zur Entscheidung dieser, das ganze Diabetesproblem beherrschenden Frage wurden zahlreiche Versuche in verschiedenster Anordnung durchgeführt.

Besonders wichtig wurden *vergleichende Untersuchungen über den Zuckergehalt des arteriellen und venösen Blutes*. Verschiedene Forscher¹ fanden sowohl bei gesunden wie pankreasdiabetischen Tieren eine größere Abnahme des Blutzuckers auf dem Wege zwischen Arterie und Vene, wenn sie dem durchströmenden Blute Insulin hinzufügten, als ohne dasselbe. Spätere Versuche von BEST, BURN und DALE² bestätigten dies: In der mit Glykoselösung künstlich durchströmten hinteren Körperhälfte eviscerierter Katzen verschwindet unter Insulinzusatz weit mehr Zucker als ohne diesen. Auch bei diabetischen Menschen, deren Blutzuckerspiegel — im Gegensatz zum Gesunden — im arteriellen und venösen Blut gleich hoch ist, wurde durch Insulin normales Verhalten wiederhergestellt, d. h. der Zuckerspiegel wurde in den Venen geringer als in den Arterien³.

Diese Versuche lehren mit aller Sicherheit, daß die Muskeln unter Wirkung des Insulins dem Blute in erhöhtem Maße Zucker entziehen. Wenn es noch eines weiteren Beweises bedurfte, so wurde dieser durch die schönen Versuche von MANN und MAGATH⁴ erbracht, die zeigten, daß bei entleberten Hunden Injektion von Insulin den sonst allmählich erfolgenden Abfall des Blutzuckers erheblich beschleunigt und verstärkt. Das ist ohne Beteiligung peripherer Gewebe nicht denkbar.

Was geschieht nun mit dem von den Muskeln in erhöhtem Maße aufgenommenen Zucker? Es war von größtem Interesse, in Gaswechselversuchen dem Verbleib des verschwundenen Zuckers nachzuforschen. Auf Grund der zahlreichen vorliegenden Respirationsversuche (ältere Literatur bei GREVENSTUK und LAQUEUR, neuere bei STAUB⁵) entwirft H. STAUB folgendes Bild vom Ablauf des Gaswechsels nach Zufuhr von Insulin:

„In der ersten Periode, die etwa von 20 Minuten bis 3 Stunden nach der Insulingabe dauert, tritt ein mehr oder weniger steiler Anstieg der CO₂-Produktion bei gleichbleibendem O₂-Verbrauch ein; dadurch steigt der respiratorische Quotient. Die Gesamtealorienproduktion nimmt zu.

In einer zweiten Periode, etwa von 2—5 Stunden, immer dann, wenn die Hypoglykämie ausgesprochen ist, fällt die CO₂-Ausscheidung zur Norm, der O₂-Verbrauch nimmt ab oder zu und der RQ. kehrt zum Ausgangspunkt zurück.

In einer dritten Periode, kurz vor Auftreten der hypoglykämischen Krämpfe können Lungenventilation und mit ihr O₂-Verbrauch und CO₂-Produktion an-

¹ FRANK, E., M. NOTHMANN u. WAGNER: Arch. f. exper. Path. **110**, 225 (1925). — BORNSTEIN u. HOLM: Z. exper. Med. **43**, 376 (1924). — CORI, CORI u. GOLTZ: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21**, 121 (1923).

² BURN u. DALE: J. of Physiol. **59**, 164 (1924).

³ WERTHEIMER: Med. Klin. **1924**, 632.

⁴ MANN u. MAGATH: Amer. J. Physiol. **65**, 403 (1923).

⁵ GREVENSTUK u. LAQUEUR, STAUB: Siehe unter „Zus. Darst.“ S. 469.

teigen: der O_2 -Verbrauch kann dabei so groß sein, daß der R.Q. trotz vermehrter O_2 -Abgabe erniedrigt wird. Es kann in diesem Stadium auch ein allgemein veränderter Stoffwechsel vorhanden sein, mit verminderter CO_2 -Produktion, vermindertem O_2 -Verbrauch und erniedrigter Körpertemperatur.¹

Es braucht kaum hervorgehoben zu werden, daß für die Frage der *physiologischen* Wirkung des Insulins zunächst nur die Resultate der Gaswechseluntersuchungen in der ersten Periode herangezogen werden dürfen. Sie ergaben als Wesentlichstes den Anstieg des respiratorischen Quotienten, der, wenn auch nicht absolut zwingend, doch am ehesten auf Einsetzen vermehrter Zuckeroxydation zu beziehen war. Um Klarheit hierüber zu bekommen, stellten als erste BISSINGER und LESSER¹ vollständige Zuckerbilanzen auf. Sie bestimmten bei Versuchstieren nach Zuckerzufuhr den im Körper nach einer gewissen Zeit noch vorhandenen freien Zucker, die Menge des gebildeten Glykogens und schließlich den respiratorischen Stoffwechsel, sowohl mit als auch ohne Insulin.

Die Versuche wurden an weißen Mäusen angestellt. Der Zucker wurde in Lösung intraperitoneal zugeführt, in den Insulinversuchen unter Zusatz von Insulin. Die Versuchsdauer betrug 30–40 Minuten. Die Ergebnisse, in Mittelwerten, sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Zahl der verwendeten Tiere	Infizierte Zuckermenge (mg) pro 100 g Tier	Insulinmenge in Einheiten pro 100 g Tier	Versuchsdauer Minuten	Verbrannter Zucker pro 100 g Tier laut Respirationsversuch	Menge des verschwundenen Zuckers (chem. Analyse) pro 100 g Tier
38	219	0	30	0	67 ± 4,5
48	218	0,09	30	128 mg	141 ± 6
46	220	0,09	40	159 „	155 ± 6

In Worten ausgedrückt, besagt also die Tabelle:

Nach gleichzeitiger Injektion von Glykose und Insulin ist die Menge des verschwundenen Zuckers bei Verarbeitung des ganzen Tierkörpers eine weit größere als ohne Insulin. Der nicht mehr auffindbare Zucker ist bei den Insulintieren, wie ein Vergleich der respiratorischen und chemischen Analyse zeigt, verbrannt worden.

Bei den Kontrolltieren war der fehlende Zucker nicht verbrannt, auch nicht in Fett umgewandelt worden, da der R.Q. nicht anstieg. Der Verbleib des Zuckers bleibt ungeklärt. Bei den Kontrolltieren war pro 100 g Tier 4 mg Glykogen neu gebildet worden, bei den Insulintieren dagegen 19 mg.

Die Deutung, die LESSER diesen Ergebnissen gibt, ist, daß *die Insulinwirkung in einer Beschleunigung des gekoppelten Prozesses von Glykogenbildung und Zuckerverbrennung besteht*. Werden beide Vorgänge durch Insulin beschleunigt, so wird erklärlich, daß nach Zufuhr von Zucker und Insulin eine weit größere Menge von Zucker verbrannt und mehr Glykogen gebildet wird.

In gleicher Weise deuten DALE, BEST und Mitarbeiter² die Insulinwirkung auf Grund ihrer Versuche an eviscerierten Katzen, an denen sie unter künstlicher Atmung, nach Dekapitation Traubenzucker-Insulininfusionen unternahmen und dabei eine genaue Bilanz des infundierten Zuckers aufstellten. Wie aus der im folgenden wiedergegebenen Tabelle hervorgeht, ließ sich nachweisen, daß am Dale-Präparat unter Insulin-Glucose-Infusionen der Gehalt der Leber an freiem und Gesamt-KH erheblich abnahm.

¹ BISSINGER u. LESSER: Biochem. Z. **153**, 39 (1924); **168**, 398 (1926).

² BEST: Proc. Roy. Soc. Lond. (B) **99**, 375 (1926). — BEST, HOET u. MARKS: Ebenda **100**, 32 (1926). — BEST, DALE, HOET u. MARKS: Ebenda **100**, 55 (1926).

Tabelle 1.

[Nach BEST, DALE, HOLT u. MARKS (modifiziert). Proc. roy. Soc. Lond. (B) **100**, 55 (1926)].

Versuchstier: eviscerierte, dekapitierte Katze.

I. Vorperiode vor Insulin (50 Minuten).	
Verlust der Leber an KH	0,868 g
Infundierte Glucose	0,224 g
Insgesamt verschwundene Glucose	1,092 g
Glucoseäquivalent des verbrauchten Sauerstoffs	1,045 g
KH-Gehalt der Muskulatur ist konstant.	
Respirationsquotient = 1.	
II. Insulinperiode (in 2 $\frac{1}{2}$ Stunde 2 · 10 E.J.).	
Gesamt-KH-Verlust der Leber ¹	0,934 g
Zuckerungsverlust der Muskulatur	0,960 g
Zuckerungsverlust im Blute	0,220 g
Infundierte Glucose	3,250 g
Insgesamt verschwundene Glucose	5,364 g
Glykogenzunahme der Muskulatur	
(von 0,654 auf 0,83%)	2,82 g
Glucoseäquivalent des verbrauchten O ₂	2,97 g
Respirationsquotient = 1.	
Insgesamt: verbrannte + synthetisierte Glucose .	5,79 g

Die Ungenauigkeit der Bilanz beruht vor allem auf der Ungenauigkeit in der Angabe des Gewichts der Gesamtmuskulatur.

des verschwundenen Zuckers verbrannt. Die Verbrennungen sind unter Insulin-einfluß gegen die Norm gesteigert.

4. Unter Insulin nimmt also Zuckersynthese und -oxydation zu; d. h. der Meyerhof-Prozeß (oxydative Synthese der KH) ist aktiviert.

5. Das Verhältnis, in dem Oxydations- und Synthesezuwachs unter Insulin-

einfluß sich heben, hängt von der Insulin-dosierung ab.

6. Eine nahezu 100proz. Bilanz von gleichzeitig mit Insulin zugeführter Glucose ist möglich.

7. Daß unter bestimmten Versuchsbedingungen unter Insulin das Leberglykogen abnimmt, obwohl das Muskelglykogen zunimmt, wird als Dosierungsfrage erkannt. Diese Dosierungsfrage geht weiterhin auch aus dem Vergleich der erörterten mit den nun

Tabelle 2.

Auszug aus der Tabelle von CORI und CORI [J. of biol. Chem. **70**, 557 (1926)].

	Glucose	Glucose + Insulin
Glucose absorbiert	0,75	0,77
„ oxydiert	0,28	0,38
Glykogen gebildet.	0,39	0,32
Glucose wiedergefunden	0,67 = 89,2%	0,70 = 91,6%
Glykogen gebildet		
Glucose verbrannt = ...	1,38	0,87
Blutzucker	0,176	0,077
Respirationsquotient.	0,84	0,88
Calorien aus Glucose	1,05	1,41
„ „ Eiweiß.	0,30	0,30
„ „ Fett	1,11	0,73
Total Calorien	2,46	2,45
Eiweiß verbrannt	0,075	0,076
Fett „	0,118	0,078

Versuchstiere: Männliche Ratten,
10 Insulintiere,
14 Normaltiere.

Versuchsdauer 4 Stunden.
15 E. Insulin pro 100 g.

¹ Glykogenabnahme der Leber von 1,26% auf 0,7%.
Abnahme des freien Zuckers der Leber „ 2,35% „ 1,3%.

och zu erwähnenden Experimenten von CORI¹ hervor, die in der Tabelle 2 reproduziert werden.

Die Verwertung der KH unter Insulineinfluß verläuft auch in den Versuchen von CORI im gleichen Sinne wie in den Experimenten LESSERS und DALES.

Das Verhältnis von oxydiertem zu Glykogen synthetisiertem KH erhellt aus folgendem tabellarischen Vergleich:

Autor		CORI	LESSER	DALE
Versuchsbedingungen		15 Einh. Ins./100 g, 4 Stunden, Ratte	0,09 E. Ins./100 g, 15 Minuten, weiße Maus	20 E. Ins. pro Tier. 2 1/2 Stunden, Katze
Ohne Insulin	% KH oxydiert	33 %	0	Stärkere Verbrennung als Synthese (KH-Verlust der Leber)
	% KH synthetisiert	52 % { 36 im Muskel 16 in Leber	2 %	
Mit Insulin	% KH oxydiert	50 %	80 %	(ca.) 50 %
	% KH synthetisiert	42 % { 38 im Muskel 4 in Leber	20 %	(ca.) 50 %
Ohne Insulin	} Quotient	Glykogen gebildet	+	—
Mit Insulin		Glucose verbrannt		
		1,4		
		0,9	0,25	1,0

Da Dosierung, Versuchszeit, Quantität der zugeführten Glucose und Tierart bei den einzelnen Autoren wechseln, läßt sich kein Quotient angeben, in dem Oxydation zu Synthese steht. Daß durch Insulin gleichzeitig Oxydation und Synthese gefördert werden, ließ sich auch als Aktivierung des MEYERHOFFSchen Prozesses, der oxydativen Resynthese, formulieren. Über den *Nutzeffekt* der Oxydation hinsichtlich der Synthese (s. S. 528 ff.). Je länger am Gesamtorganismus die Wirkungsdauer des Insulins beobachtet wird, um so mehr wird die Oxydation überwiegen.

Zusammengefaßt muß aus der Gesamtheit dieser Versuche geschlossen werden: Unter Einwirkung zugeführten Insulins wird Zuckerverbrennung und Glykogensynthese in der Muskulatur beschleunigt. Die Bilanzversuche von DALE, BEST usw. tun weiter mit Sicherheit dar, daß der unter Einfluß des Insulins verschwindende Zucker ausschließlich für Oxydation und als Material für Reserveglykogen verwendet wird. Eine Stapelung von intermediären Polymerisationsprodukten (zwischen Glykose und Glykogen), wie MACLEOD ursprünglich zu erkennen glaubte, oder von Phosphateestern findet unter Insulin nicht statt. Über die Einwirkung des Insulins auf die Leber wird später an besonderer Stelle gesprochen werden.

Mit der Feststellung dieser Tatsachen, die sich vor allem auf die Aufstellung der KH-Bilanz beziehen, sind natürlich die *feineren Vorgänge der Insulinwirkung* noch keineswegs aufgeklärt. Da man heute annehmen kann, — das Vorkommen von Insulin in fast allen Organen des Tierkörpers, die weite Verbreitung insulinähnlicher Stoffe im Pflanzenreich sprechen dafür — daß Zuckerverbrennung und Glykogenbildung ohne Insulin nicht möglich sind, so ist die Kenntnis seines Wirkungsmechanismus nicht nur für das Diabetesproblem bedeutungsvoll, sondern von allgemeinstem physiologischen Interesse.

Vorbedingung für Verwertung des Zuckers in den Organen ist, daß er in dieselben eindringen kann. In diesem Sinne ist interessant, daß Insulin die

¹ CORI und CORI, J. of. biol. Chem. 70, 557. 1926.

Permeabilität der Blutkörperchen für Zucker zu erhöhen scheint (WIECHMANN¹, LOEWI). Vermehrter Eintritt von Zucker in die Zellen könnte eine der Bedingungen für Beschleunigung der Zuckerverbrennung sein. Es ist aber wie H. STAUB², bemerkt, nicht ausgeschlossen, daß vermehrtes Eintreten von Glucose nicht Ursache, sondern Folge der durch Insulin hervorgerufenen Oxydationssteigerung ist. Zudem lassen sich Versuche an Blutkörperchen nicht ohne weiteres auf die Muskeln übertragen, und STAUB konnte keine Erhöhung der Permeabilität des Muskelgewebes durch Insulin feststellen. LESSER³ führte verstärkte Permeabilität unter Insulineinfluß auf eine Gefäßerweiterung zurück. Möglicherweise spielen auch Schwankungen des freien Gewebszuckers dabei eine Rolle (PALMER). *Eine Permeabilitätsänderung der Zellmembranen durch Insulin ist daher nicht anzunehmen.*

Wichtig ist auch, ob Insulin den Zucker durch Änderungen seiner Struktur, in der heutigen Ausdrucksweise: durch Überführung in eine *Reaktionsform*, für die Gewebe angreifbar macht. Auf Grund ihrer Theorie, daß die γ -Glucose die physiologische Reaktionsform des Traubenzuckers sei, stellten WINTER und SMITH die Hypothese auf, Insulin befördere die Bildung der γ -Glucose. Die Versuche, auf die sie sich stützten, konnten aber von Nachuntersuchern nicht reproduziert werden (s. S. 482).

Trotzdem bislang die Existenz einer reaktiven Glucoseform nicht bewiesen ist, glauben auch andere Autoren (PRINGSHEIM⁴, GOTTSCHALK⁵), Insulin vollziehe die Überführung der stabilen d-Glucose in ihre labile Modifikation. Auch C. LUNDEGAARD und S. A. HOLBOELL⁶ meinten, gezeigt zu haben, Glucose werde unter Einwirkung von Muskelbrei und gleichzeitigem Zusatz von Insulin in eine labile Modifikation („Neoglucose“) umgewandelt, deren Existenz sie aus Änderungen der Mutarotation der Lösungen erschlossen. Sie nehmen weiter an, daß sich im Muskel eine Substanz finde, welche als Komplement des Insulins aufzufassen sei. Nachprüfungen haben wohl Änderungen des Drehungsvermögens der Insulin-Zucker-Muskelgemische ergeben, sie liegen aber teils innerhalb der Fehlergrenzen oder sind durch andere Faktoren (Reaktionsänderungen usw.) verursacht worden.

Schon an früherer Stelle war betont worden, daß im Grunde *alle Versuche, eine Aktivierung der Glucose durch Insulin nachzuweisen, als gescheitert zu betrachten* sind. Auch die Vorstellungen, daß der an Eiweiß gebundene Zucker eine besonders starke Reaktionsfähigkeit habe, ist wohl als verfehlt zu betrachten (s. S. 473).

Bei der Bedeutung, welche die *Phosphorylierung* des Zuckers als Vorbedingung für seinen Abbau hat (s. S. 415), dachte man selbstverständlich auch an Beeinflussung dieses Prozesses durch Insulin und wandte frühzeitig dem Verhalten der anorganischen Phosphorsäure in Blut und Geweben Interesse zu. Unter Wirkung des Hormons tritt gleichzeitig mit dem Absinken des Blutzuckers Verminderung der anorganischen Phosphorsäure des Blutes ein⁷. Das wurde auf vermehrte Stapelung von Phosphatester bezogen, zumal einzelne Forscher im Blute⁸ ebenso wie in den Muskeln⁹ eine Zunahme des Gehaltes an Lactacidogen

¹ WIECHMANN: Arch. klin. Med. **150**, 186 (1926). — LOEWI: Klin. Wschr. **1927**, 2169.

² STAUB: Erg. inn. Med. **31**, 121 (1927).

³ LESSER: Verh. dtsch. pharmak. Ges. 1927.

⁴ PRINGSHEIM: Biochem. Z. **156**, 109 (1925).

⁵ GOTTSCHALK: Z. exper. Med. **50**, 42 (1926).

⁶ LUNDEGAARD u. HOLBOELL: J. of biol. Chem. **62**, 453 (1924); **65**, 305 (1925).

⁷ BENEDICT u. HARROP: J. of biol. Chem. **58**, 483 (1923). — BLATHERWICK, BELL u. HILL: Ebenda **61**, 241 (1923). — WIGGLESWORTH, WOODROW, SMITH u. WINTER: J. of Physiol. **57**, 447. — STAUB, GÜNTHER u. FRÖHLICH: Klin. Wschr. **1923**, 2337. — BEST: Zitiert auf S. 571.

⁸ LAWACZEK: Klin. Wschr. **1925**, 1658.

⁹ AUDOWA u. WAGNER: C. f. Soc. Biol. **90**, 308 (1924). — KAY u. ROBISON: Biochem. J. **18**, 1139 (1924).

nden. Aber abgesehen davon, daß letzterer Befund von EADIE, MACLEOD und NOBLE¹, sowie von BEST, HOET und MARKS² nicht bestätigt werden konnte, zeigen letztgenannte Forscher, daß keineswegs immer direkte Beziehungen zwischen Blutzuckerhöhe und Phosphorsäuregehalt des Blutes bestehen; in ihren oben besprochenen Versuchen an decebrierten und eviscerierten Tiere sank der Phosphorsäurespiegel ab, auch wenn der Blutzucker hoch gehalten wurde. STAUB nimmt daher an, daß die Phosphatverschiebungen keine direkte Insulinwirkung darstellen. Offenbar wird der unter Einwirkung von Insulin aus dem Blute verschwundene Zucker nicht in Form von Phosphateestern gestapelt, eine Annahme, die auch deshalb unwahrscheinlich ist, weil die früher erwähnten Bilanzversuche von DALE u. a. dartaten, daß der unter Insulinwirkung verschwundene Zucker, soweit er nicht verbrannt ist, sich nur in Form von Glykogen wiederfindet.

Daraus kann aber noch nicht abgeleitet werden, daß Insulin für den eigentlichen Vorgang der Phosphatveresterung ohne Bedeutung ist. Nach BRUGSCH und HORSTERS³, die sich in einer Reihe von Arbeiten um die Aufklärung des feineren Mechanismus bemühten, ist das Hormon der Aktivator der Phosphatase, welches die Veresterung der Glucose mit Phosphat bewirkenden Fermentes. Die gleiche Ansicht äußerte auch VIRTANEN⁴. Nach ihm würde die Wirkung des Insulins darin bestehen, daß es durch Erleichterung der Hexosephosphorsäurebildung den Zuckerabbau befördert, wobei dieser so schnell erfolgt, daß es nicht zu Vermehrung des Lactacidogengehaltes in den Muskeln zu kommen braucht. Auch diese Vermutung ließ sich nicht aufrecht erhalten, da MEYERHOF *keinerlei Einfluß des Insulins auf alle bei der Glykolyse auftretenden Reaktionen des Zuckers*, somit auch auf die Veresterung feststellen konnte, obwohl man auch die Veresterung der Hexose an Phosphat geradezu als ihre Aktivierung bezeichnen darf.

In diesem Zusammenhange bedürfen auch die Anschauungen AHLGREN⁵ einer anderen Beurteilung. Er nimmt für den Abbau der Glucose zwei Wege an, deren einer über Milchsäure führe, zu seinem Ablauf nicht der Mithilfe des Insulins bedürfe, während der andere Weg „Nicht-Milchsäureweg“, unter Umwandlung der α - β -Glucose in eine sog. X-Glucose durch Vermittlung von „Glucumutin“ und Insulin zum oxydativen Abbau führe. AHLGREN selbst hat dieses „Glucumutin“, dessen Annahme sich vorwiegend auf die längst widerlegten Resultate von LUNDSGARD und HOLBOELL stützt, nicht direkt nachgewiesen, sondern nur aus seiner Wirkung erschlossen. Weiterhin ist die Annahme, es handle sich in seinen Versuchen um zwei Abbauwege der Glucose, nicht zutreffend. Nach unserer Auffassung müssen daher die Ergebnisse AHLGRENs so formuliert werden:

1. Insulin ist auf die Milchsäurebildung im Gewebe ohne Einfluß.
2. Ist eine Zuckerspaltung in Milchsäure im Gewebsbrei eingetreten, so ist es nicht möglich, die weitere Verwertung der Milchsäure im oxydativen Endstoffwechsel durch Insulineinfluß zu steigern.
3. Insulin beschleunigt die direkte Zuckeroxydation im Gewebe in Verbindung mit einem Oxydationssystem (das jedoch in anderem Sinne als es durch AHLGREN geschehen, zu deuten ist) und dementsprechend auch die leichtere Verwertung von Glykogen.

Betrachtet man als das Hauptergebnis der Arbeiten AHLGRENs die Beobachtung, daß durch Insulin die Zuckeroxydation im Gewebe unter bestimmten

¹ EADIE, MACLEOD u. NOBLE: Amer. J. Physiol. **72**, 614 (1925).

² BEST, HOET u. MARKS: Zitiert auf S. 571.

³ BRUGSCH u. HORSTERS: Biochem. Z. **147**, 117; **149**, 24; **150**, 49 (1924); **155**, 459; **158**, **144** (1925); **175**, 90 (1926).

⁴ VIRTANEN: Biochem. Z. **171**, 76 (1926).

⁵ AHLGREN: Zur Kenntnis der tierischen Geweboxydation. Lund. 1925.

Bedingungen gefördert wird, so liegt nahe, damit Resultate von NEUBERG und GOTTSCHALK¹ in Verbindung zu bringen, die von ganz anderer Seite und mit anderen Methoden das Problem angriffen.

Sie haben gefunden, daß die Acetaldehydausbeute in Leberbrei durch Zusatz von *Insulin* sehr erheblich gesteigert wird (auf etwa das 2¹/₂-fache). Auch in Muskeln kann Acetaldehyd nachgewiesen werden und ist hier unter den gleichen Bedingungen vermehrt anzutreffen wie in Leber und Niere, so daß wir eine für alle Zellarten des Organismus geltende Regel darin erblicken müssen². Dies ist wiederum einer der seltenen bis heute bekannten Fälle, in welchem *Insulin* in vitro einen Einfluß auf den KH-Umsatz der Gewebe aufweist. Man weiß nun, daß im Leberbrei eine KH-Synthese nicht möglich ist; so können wir auch hier trotz der Steigerung der Aldehydausbeute, die eine Steigerung der Oxydation von Zucker bedeutet, keine Vermehrung des vorhandenen Glykogens erwarten. Die schon besprochenen Tierversuche von LESSER, CORI und BEST und DALE ergeben, daß das *Insulin* den Prozeß der KH-Synthese aus den KH-Vorstufen fördert unter gleichzeitiger Verbrennung eines bestimmten Bruchteils KH. Dies entspricht wohl einer Förderung des MEYERHOFSCHEN Prozesses. Sind aber die synthetischen Fermente, wie scheinbar im Leberbrei, unwirksam geworden, so können wir nur eine Oxydationssteigerung beobachten. Wie in den Untersuchungen AHLGREN'S über die Reduktion des Methylenblaus durch Muskelgewebe unter *Insulineinfluß*, ergab sich auch hier Steigerung der Oxydationen gegenüber der Norm und ebenfalls eine Hemmung durch Adrenalin, wenn das Substrat Glucose ist.

Aus den ersten Darlegungen ging hervor, daß dem *Insulin* keine Wirkung auf das in Reaktion tretende Hexosemolekül hinsichtlich Aktivierung der Glykolyse zukommt. Hier sehen wir aber eine deutliche Steigerung eines Oxydationsmechanismus. Es ist daher denkbar, daß das *Insulin* durch Angriff am Oxydationsort die oxydative Synthese katalytisch fördert, sei es, daß durch einseitige Steigerung der oxydativen Phase sekundär auch eine erhöhte KH-Synthese ausgelöst wird, sei es, daß es in einer uns heute noch unerklärlichen Weise vielleicht gleichzeitig auch in den Mechanismus des Zuckeraufbaus direkt eingreift. Auch LESSER hat eine oxydationsfördernde Wirkung des *Insulins* in Erwägung gezogen.

Die Besonderheit der Insulinwirkung auf die Leber.

In den mitgeteilten Bilanzversuchen war entweder der Gesamtorganismus des Versuchstieres auf KH analysiert worden, oder eine Bilanz an der gesamten Muskulatur und Leber aufgestellt worden. Da in anderen Organen nur geringfügige Mengen von Zucker verschwunden oder umgesetzt werden, ließ sich an diesen beiden Organsystemen eine nahezu 100proz. Bilanz aufstellen. Nicht die gebührende Beachtung wurde aber bisher noch der besonderen Rolle zuerteilt, welche die Leber unter *Insulineinfluß* im KH-Stoffwechsel spielt und die sich in wesentlichen Punkten vom Muskelstoffwechsel unterscheidet.

1. *Einfluß des Insulins auf die oxydative Synthese in der Leber.* Neben seiner Wirkung auf den Zuckerverbrauch im Muskel greift *Insulin* auch in die Vorgänge des Kohlehydratstoffwechsels in der Leber ein. Daß es auch in der Leber seinen Angriffspunkt finde, war von vornherein wahrscheinlich, weil in der gesamten Tierreihe die Hauptquelle des *Insulins*, das pankreatische Insel-system, der Leber vorgeschaltet ist. Als wichtigster Befund ergab sich, daß in

¹ NEUBERG u. GOTTSCHALK: Biochem. Z. **146**, 164 (1926) — Dtsch. med. Wschr. **1923**, Nr. 45. — GOTTSCHALK: Biochem. Z. **155**, 348 (1925).

² SUPNIEWSKI: J. of biol. Chem. **70**, 12 (1926).

der Leber des pankreasdiabetischen Hundes nach Injektion von Insulin, besonders bei gleichzeitiger Zufuhr von Zucker, reichlich Glykogen zur Ablagerung kommt, wie folgende Tabelle aus dem Buche MACLEODS¹ zeigt:

Tage nach Exstirpation des Pankreas	Insulin und Zucker	Leberglykogen
7	5 Tage lang	12,58 %
3	2 „ „	11,4 %
5	1 „ „	4,8 %
4	weniger als 1 Tag	2,7 %

Aber auch ohne daß Zucker verabfolgt wird, steigt unter Wirkung des Insulins beim diabetischen Hunde der Glykogengehalt der Leber. Nach Beobachtungen von CORI² hatten die Lebern zweier Hunde, die zur Zeit der Pankreasexstirpation nur Spuren von Glykogen aufwiesen, nach 4 Tagen bei alleiniger Gabe von Insulin 2,82 bzw. 1,87% Glykogen. Also auch bei Abwesenheit von Kohlehydrat fördert Insulin beim diabetischen Tiere die Bildung von Glykogen, wobei als Ausgangsmaterial für die Glykogenese wahrscheinlich endogene Quellen Eiweiß bzw. Fett herangezogen werden. In diesem Sinne sprechen auch neue Versuche von E. WERTHEIMER³, der nach Injektion von Insulin rasches Verschwinden der Fettleber phlorrhizinierter Hunde und gleichzeitige Neubildung von Glykogen beobachtete und daher annimmt, Insulin beschleunige die Umwandlung von Fett in Kohlehydrat.

Zu diesen Befunden am diabetischen Tiere standen die bei Normaltieren hinsichtlich der Glykogenbildung gewonnenen Ergebnisse zunächst in einem gewissen Gegensatz. Denn bei letzteren wird nach vorausgegangenem Hungern auf der Höhe der Insulinwirkung kein Glykogen oder nur Spuren davon gefunden, im Vergleich zu Tieren, die kein Insulin erhalten hatten, immer weniger als bei diesen (MAC CORMICK und MACLEOD⁴). Auch bei vorher mit Glykogenbildnern gefütterten Tieren verursacht Insulin Verminderung des Glykogenbestandes der Leber (BRUGSCH, NITESCU, GIGON und STAUB u. a.⁵). Aus diesen Versuchen, wie es ursprünglich geschah, zu schließen, Insulin habe keinen fördernden Einfluß auf die Glykogenbildung des normalen Tieres, war aber nicht berechtigt; man beachtete nicht, daß infolge der stark gesteigerten Zuckerverbrennung in der Peripherie und des dadurch erhöhten Zuckerbedarfs der Gewebe die Hydrolyse des Glykogens beschleunigt wurde und daher seine etwaige Neubildung überkompensierte. Deshalb konnten diese Versuche die Frage, ob Insulin auch in der nichtdiabetischen Leber die Glykogenese fördere, nicht entscheiden. Es waren Untersuchungen nötig, wie sich Normaltiere verhalten, wenn mit Insulin gleichzeitig Traubenzucker verabfolgt wird, ihnen also wie den diabetischen Tieren infolge der Hyperglykämie ein größeres Angebot von Zucker zur Verfügung steht. Auch unter diesen Bedingungen wurde bei den Insulintieren teils die gleiche Menge teils weniger Glykogen in der Leber als bei den Kontrolltieren gefunden; allerdings wurden die Glykogenbestimmungen meist erst 4–6 Stunden nach der Insulin-Zuckerzufuhr ausgeführt. Sie mußten daher, wie besonders LESSER betont hat zu diesem negativen Ergebnis führen. Er wies nämlich nach, daß Beschleunigung der Glykogenbildung nur in den ersten 2–3 Stunden nachweisbar ist, danach tritt infolge steigender Glucatonie und Sinken des Blutzuckers vermehrter Abbau von Leberglykogen ein, so daß nach Ablauf von 4–6 Stunden die

¹ MACLEOD: Siehe unter Zus. Darst. S. 469.

² CORI: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **20**, 522 (1923).

³ WERTHEIMER, E.: Zitiert auf S. 538.

⁴ MAC CORMICK u. MACLEOD: Trans. roy. Soc. Canada Sect. V, Ser. III, **17**, 63 (1923).

⁵ BRUGSCH, NITESCU, GIGON u. STAUB: Zitiert in STAUB: Insulin, 2. Aufl.

gleiche oder eine geringere Menge von Glykogen wie bei den Kontrolltieren gefunden wird. Abgesehen vom Zeitfaktor ist bei nichtdiabetischen Tieren, die doch auch über endogenes Insulin verfügen, das Verhältnis von Insulindosis zu zugeführter Zuckermenge für das Ergebnis von größerer Bedeutung wie beim diabetischen Tiere, das kein endogenes Insulin mehr im Körper hat. Somit spricht nichts dagegen, daß Insulin ebenso wie in der Muskulatur auch in der Leber normaler Tiere die Glykogenbildung fördert. Einen direkten Beweis erbrachten Versuche von CORI, CORI und PUCHER¹. Sie bestimmten in Leberstückchen, durch ein Bauchfenster beliebig oft zur Untersuchung entnommen werden konnte, den freien Leberzucker und Glykogen und fanden, daß beim Normaltier kein Glykogen gebildet wird, wenn die Konzentration des freien Zuckers nicht über 0,3% liegt, unter Wirkung von Insulin aber Glykogenbildung stattfindet, selbst wenn die Konzentration des Leberzuckers unterhalb dieses Wertes liegt. Das kann als Beschleunigung des gekoppelten Prozesses aufzufassen.

2. *Die Hemmung der Glykogenolyse durch Insulin.* Wie schon früher ausgeführt, schwindet beim pankreasdiabetischen Tiere das Glykogen der Leber und auch in der isolierten Kaltblüterleber findet starke Beschleunigung der Glykogenhydrolyse statt. Man bezog dies auf Fehlen des Pankreashormons, indem man eine seiner Aufgaben darin erblickte, das in der Leber abgelagerte Glykogen vor dem Angriff der diastatischen Kräfte zu schützen. Es wurde denn auch anfänglich die Hypoglykämie nach Injektion von Insulin von einzelnen Forschern (BISSINGER, LESSER und ZIFF², GEELMUYDEN³, BIEDL⁴, ISAAC⁵) ausschließlich auf verminderte Abgabe von Zucker aus der Leber zurückgeführt und in ihrem Mechanismus mit der Hypoglykämie nach Leberexstirpation identifiziert. Es zeigte sich aber, daß das Sinken des Blutzuckers nach Verabfolgung von Insulin viel schneller als nach Leberexstirpation eintritt und zudem ergaben spätere Forschungen die beschleunigte Oxydation des Zuckers in der Peripherie. An letzterer als *wesentlicher* Ursache der Hypoglykämie konnte demnach nicht mehr gezweifelt werden. Trotzdem war daneben Hemmung der Glykogenabbaues möglich. Dies ließ sich auch experimentell erweisen. Mittels besonderer Versuchsanordnung, die eine Narkose der Tiere unnötig macht, führten CORI und Mitarbeiter⁶ vergleichende Analysen des Lebervenenblutes und des Blutes anderer Gefäßbezirke durch. In einzelnen dieser Versuche nahm unter Insulinwirkung der Zuckergehalt des Lebervenenblutes im Vergleich zu dem der Schenkelgefäße stärker ab, was auf verminderte Abgabe von Zucker aus der Leber bezogen werden konnte. Mit vielleicht noch größerer Sicherheit als aus diesen Versuchen kann auch aus anderen Beobachtungen erschlossen werden, daß Insulin wenigstens in einem gewissen Stadium seiner Wirksamkeit die Glykogenhydrolyse hemmt. Bei vorher verfütterten Tieren enthalten nämlich die Leberzellen auf der Höhe der Insulinwirkung (hypoglykämischer Insult) noch reichlich Glykogen, während Muskeln das Glykogen inzwischen von den inzwischen vollständig verbraucht ist (z. B. Leber noch 4,3%, im Muskel 0,02%; STAUB⁷, DUDLEY und MARRIAN⁸, CHAIKOFF⁹ u. a.). Hierin verrät sich am offenkundigsten, was v. NOORDEN und ISAAC sagen, das Abriegeln der Zuckerbildung aus Glykogen. Starker Bedarf, ja, geradezu Notlage der Gewebe infolge von Hypoglykämie und

¹ CORI, CORI u. PUCHER: J. of Pharmacol. **21**, 377 (1923).

² BISSINGER, LESSER u. ZIFF: Klin. Wschr. **1923**, 2233.

³ GEELMUYDEN: Klin. Wschr. **1923**, 1677.

⁴ BIEDL: Dtsch. med. Wschr. **1923**, 937.

⁵ ISAAC: Z. klin. Med. **98**, 263 (1924) — Erg. Med. **5**, 364 (1924).

⁶ CORI, CORI u. GOLTZ: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **21**, 131 (1923).

⁷ STAUB: Insulin, 2. Aufl. 1925. ⁸ DUDLEY u. MARRIAN: Biochem. J. **17**, 435 (1923).

⁹ CHAIKOFF: Zitiert nach MACLEOD.

trotzdem kein Nachschub von Zucker aus dem Glykogenspeicher der Leber. Daß auch der Mensch unter starker bis zu beträchtlicher Hypoglykämie führender Insulinwirkung sein Leberglykogen nicht völlig abgibt, zeigte RAAB¹: Adrenalin beim Abklingen der Insulinwirkung injiziert, erhöht den Blutzucker schnell und stark.

Wenn Insulin durch einen uns noch unbekannten Mechanismus — man könnte denken, daß es die Adsorption der Diastase an Strukturen erhöht, wie LESSER meint — das Glykogen der Einwirkung des diastatischen Prozesses entzieht, so muß dies auch in hemmender Wirkung des Hormons auf alle zu Glykogenmobilisierung führende Eingriffe zum Ausdruck kommen. Der schon zu Beginn der Insulinforschung von MACLEOD und seinen Mitarbeitern erhobene Befund, wonach Insulin das Auftreten der Adrenalinhyperglykämie verhindert, hat man denn auch im Sinne eines Antagonismus zwischen beiden Hormonen gedeutet. Direkt bewiesen wurde diese Vorstellung durch Versuche von BORNSTEIN und GRIESBACH² an der überlebenden Hundeleber, die bei gleichzeitiger Insulinwirkung die Zuckerabgabe durch Adrenalin stark einschränkt. Anscheinend widersprechende Versuche von MACLEOD und NOBLE³, sowie von LESSER und ZIFF⁴, die an der überlebenden Kaltblüterleber keinen abschwächenden Einfluß des Insulins auf die Zuckerbildung in der Leber durch Adrenalinwirkung feststellten, entkleidete von ISSEKUTZ⁵ ihrer Beweiskraft. Sie hatten irreführt, weil Insulin beim Kaltblüter seine Wirkung viel langsamer entfaltet. Gibt man Insulin den Tieren 15 bis 20 Stunden vor der Leberdurchblutung, so erweist sich die Hydrolysegeschwindigkeit des Glykogens auch nach Zufuhr von Adrenalin stark vermindert. Daß diese Wirkung des Insulins auf Abschwächung der Diastasefunktion beruhe (CAMMIDGE und HOWARD), ist unwahrscheinlich. Die Wirksamkeit des diastatischen Fermentes wird durch Insulin unmittelbar in keiner Weise beeinflusst. LESSER bezweifelt allerdings auch die Beweiskraft der Versuche von GRIESBACH und BORNSTEIN sowie von v. ISSEKUTZ, weil er für möglich hält, daß Adrenalin zwar Glykogen hydrolysiert haben könne, aber bei Gegenwart von Insulin der gebildete Zucker so schnell abgebaut sein könnte, daß er sich dem Nachweis entzog. Ebenso könnte das nach Insulininjektion beobachtete Ausbleiben der Adrenalinhyperglykämie sowie auch der Blutzuckersteigerung nach anderen über das chromaffine System zur Mobilisierung von Glykogen führenden Eingriffe (Pique usw.) wenigstens zum Teil Folge der beschleunigten Zuckerverbrennung in der Peripherie sein (MACLEOD, LESSER).

Das Wesen der Insulinwirkung, soweit dieselbe heute erklärbar ist, besteht in einer Beschleunigung des gekoppelten Prozesses von Zuckerverbrennung und Glykogensynthese. Die MINKOWSKISCHE Theorie des verminderten Verbrauchs von Zucker beim apankreatischen Diabetes erhält damit ihre experimentelle Begründung, in dem Sinne, daß die diabetische Störung mit einer Verlangsamung der Zuckerverbrennung einhergeht.

Daneben spielt sicher vermehrte Hydrolyse von Glykogen in der Leber beim Zustandekommen der diabetischen Stoffwechselstörung eine wesentliche Rolle. In diesem Sinne äußerte sich schon CLAUDE BERNARD, der eine besondere Störung der Leberfunktion beim Diabetes vermutete: „Par suite d'un travail de déassimilation excessive l'organisme use incessamment d'une manière exagérée le repos de réserve, dont le foie est le siège. Le sucre est versé dans le sang en quantité anormale d'où hyperglycémie et glycosurie.“

¹ RAAB: Z. exper. Med. **42**, 723 (1924). ² GRIESBACH: Z. exper. Med. **43**, 391 (1924).

³ MACLEOD u. NOBLE: J. of Physiol. **58**, 33 (1923).

⁴ LESSER, LESSER u. ZIFF: Zitiert auf S. 578.

⁵ v. ISSEKUTZ: Biochem. Z. **147**, 264 (1924).

Später hat besonders C. v. NOORDEN auf der Ansicht CL. BERNARDS fußend vermehrte Zuckerbildung in der Leber in den Mittelpunkt der diabetischen Stoffwechselstörung gerückt. Eine erhöhte Reizbarkeit der diabetischen Leber auf alle zuckermobilisierenden Reize solle zu dauerndem Überwiegen der Zuckerproduktion über den Zuckerbedarf der peripheren Gewebe führen. Die Analyse der Insulinwirkung hat gezeigt, daß veränderte Einstellung innersekretorischer Mechanismen tatsächlich zu erhöhtem Abbau von Glykogen führt.

Die diabetische Hyperglykämie ist demnach Resultante zweier kardinaler Störungen, nämlich der verlangsamten Zuckeroxydation in der Peripherie und der erhöhten Glykogenhydrolyse im Zentrum des Kohlehydratstoffwechsels, d. h. der Leber. Beide Störungen sind Folge fehlender oder verminderter innersekretorischer Tätigkeit der Bauchspeicheldrüse.

III. Der Phlorrhizindiabetes.

Der von V. MERING¹ im Jahre 1886 entdeckte Phlorrhizindiabetes unterscheidet sich vom pankreatischen Diabetes durch Fehlen der Hyperglykämie. Schon der Entdecker selbst, später MINKOWSKI² u. a. fanden, daß während der Dauer der Phlorrhizinglykosurie der Blutzucker nicht ansteigt, oftmals sogar unter die Norm sinkt. Bei gleichzeitigem Hungern kann der Blutzucker sogar bis zu stark hypoglykämischen Werten abfallen (FRANK und ISAAC³), ebenso bei Hunden nach Eckescher Fistel unter starker Phlorrhizinwirkung (FISCHLER⁴).

Es ist seit den Untersuchungen von MINKOWSKI, ZUNTZ⁵ u. a. nicht zweifelhaft, daß die Niere sicher einer der Angriffspunkte des Phlorrhizins ist. In so interessanter Weise hat ZUNTZ die Einwirkung des Glykosids auf die Niere dadurch demonstriert, daß er Phlorrhizin direkt in eine Nierenarterie injizierte und fand, daß die von dieser Niere versorgte Arterie früher als die andere Zucker auszuschcheiden begann. PAVY, BRODIE und SIAU⁶ haben dieses Experiment mit dem gleichen Erfolge wiederholt. Über die Natur der Nierenwirkung des Phlorrhizins herrscht noch keine Klarheit. Es ist nur Umschreibung, wenn man sagt, daß die Nieren hätten unter Einwirkung des Phlorrhizins die Fähigkeit zur Zuckerretention verloren. FRANK und ISAAC haben den Gedanken geäußert, es handle sich nicht nur um pathologische Zuckerabscheidung, sondern auch um Zuckerneubildung in der Niere. Jedenfalls ist der Angriff des Phlorrhizins auf die zuckernierenden Teile der Niere so stark, daß Eingriffe, die sonst zu Hyperglykämie führen, beim Phlorrhizintiere unwirksam sind. Andererseits bleibt die Phlorrhizinglykosurie aus, wenn man den Versuchstieren Glutarsäure gibt, wahrscheinlich infolge antagonistischer Wirkung dieser Säure auf die Nierenepithelien (BAER und BLUM⁷, WILENKO⁸).

Die Wirkung des Phlorrhizins ist nur eine vorübergehende. Bei Kaninchen und Hunden hält sie nicht länger als 7 Stunden an (LUSK⁹), besonders wenn man das Glykosid in alkalischer Lösung injiziert. Gibt man es nach dem Vorschlag COOLENS in fein zerriebenem Zustande in ölgiger Emulsion, so verlängert sich die Wirkungsdauer um einige Tage. Bei Hunden kann der nach Verabfolgung v

¹ MERING, J. v.: Z. klin. Med. **14**, 405 (1888), **16**, 431 (1889).

² MINKOWSKI: Arch. f. exper. Path. **31**, 85 (1893).

³ FRANK u. ISAAC: Arch. f. exper. Path. **64**, 293 (1911).

⁴ FISCHLER: Pathologie der Leber. Berlin 1917.

⁵ ZUNTZ: Arch. Physiol. **1895**, 570.

⁶ PAVY, BRODIE u. SIAU: J. of Physiol. **29**, 467 (1903).

⁷ BAER u. BLUM: Arch. f. exper. Path. **65**, 1 (1911).

⁸ WILENKO: Dtsch. med. Wschr. **1908**, 1385.

⁹ LUSK: Erg. Physiol. **12**, 315 (1912).

1 g Phlorrhizin pro Kilogramm Körpergewicht entleerte Harn bis 10% Traubenzucker enthalten.

Bei genügend starker und dauernder Phlorrhizinwirkung entwickelt sich das typische Bild des echten Diabetes. Die Glykogenlager des Körpers leeren sich, und in noch ausgesprochener Weise als beim Pankreasdiabetes kommt es beim Hunde, besonders bei gleichzeitiger Nahrungskarenz, zu schwerer Acidosis (BAER und BLUM¹). Überlebende Lebern phlorrhizinierter Tiere bilden sehr viel Aceton (EMDEN). Die Leberverfettung erreicht sehr hohe Grade; sie kann aber im Gegensatz zum Verhalten des apankreatischen Hundes durch Zufuhr von Zucker zum Verschwinden gebracht werden (ROSENFELD², ebenso durch Injektion von Insulin (WERTHEIMER³).

Wie schon an verschiedenen Stellen dieser Arbeit ausgeführt wurde, diente das Studium der Phlorrhizinvergiftung in hervorragendem Maße zur Lösung zahlreicher Fragen der Diabetespathologie. Die Zuckerbildung aus Aminosäuren, die Frage nach den Muttersubstanzen der Acetonkörper haben zum Teile erst am Phlorrhizintiere abschließende Behandlung erfahren.

Der Quotient D : N, d. h. das Verhältnis des Harnzuckers zum ausgeschiedenen Stickstoff, beträgt beim Phlorrhizinhunde durchschnittlich 3,6 und zwar gleichgültig ob die Tiere hungern oder mit Eiweiß oder mit Fett oder mit beiden gefüttert wurden. Diese Konstanz des Quotienten galt lange Zeit als wesentliche Stütze der Annahme, daß bei Mangel an Kohlehydrat der Harnzucker ausschließlich dem Eiweiß entstamme. Der Schwere der Vergiftung entsprechend steigt der Harnzucker parallel der N-Ausscheidung; der hierdurch angezeigte Eiweißzerfall kann beim Hungertier das 3—4fache des Normalen betragen (s. auch S. 525).

Lange Zeit hielt man die Niere für den einzigen Angriffspunkt des Phlorrhizins; neuerdings mehrten sich aber die Beweise dafür, daß Phlorrhizin auch sonst noch in den Kohlehydratstoffwechsel eingreife, und MAGNUS-LEVY⁴ betont mit Recht, daß, wenn man eine Störung der Zuckerverwertung beim apankreatischen Diabetes für erwiesen halt, man diese Auffassung auch für den Phlorrhizindiabetes zum mindesten in modifizierter Form durchführen müsse. Bereits früher haben CALAMBOS und SCHILL⁵ verminderte Zuckerverbrennung auf Grund von Gaswechselversuchen angenommen; neuerdings schließen sich NASH und BENEDICT⁶ sowie BRUGSCH⁷ und seine Mitarbeiter dieser Anschauung an. Ebenso wie der apankreatische Hund scheidet auch das Phlorrhizintier zugeführten Zucker quantitativ wieder aus und entsprechend bleibt der Anstieg des respiratorischen Quotienten aus (LUSK, RINGER⁸, HORNE-MANN⁹, GOTTSCHALK¹⁰ zeigte, daß Zusatz von Phlorrhizin zu Leberbrei die Acetaldehydbildung unterdrückt, also den oxydativen Zuckerabbau hemmt (s. S. 500). Andererseits bringt Insulin die Phlorrhizinglykosurie zum Schwinden (NASH¹¹, RINGER¹²). Man kann also annehmen, daß Anfachung des gekoppelten Prozesses von Zuckerverbrennung und Glykogensynthese die Phlorrhizinwirkung aufhebt. Vielleicht greift Phlorrhizin hemmend in jene Prozesse ein, die durch Insulin fördernd beeinflußt werden.

¹ BAER u. BLUM: Hofmeisters Beiträge. **10**, 80 (1907); **11**, 101 (1908).

² ROSENFELD: Erg. Physiol. **2**, II, 50 (1903).

³ WERTHEIMER: Zitiert auf S. 540. ⁴ MAGNUS-LEVY: Zus. Darst. S. 469.

⁵ CALAMBOS u. SCHILL: Z. f. exper. Path. **16**, 425 (1914).

⁶ NASH u. BENEDICT: J. of biol. Chem. **55**, 757 (1923).

⁷ BRUGSCH: Biochem. Z. **150**, 49 (1924).

⁸ LUSK u. RINGER: J. of biol. Chem. **12**, 431 (1912).

⁹ HORNE-MANN: Z. exper. Med. **37**, 56 (1923).

¹⁰ GOTTSCHALK: Arch. f. exper. Path. **106**, 209 (1925).

¹¹ NASH: J. of biol. Chem. **58**, 453 (1923).

¹² RINGER: J. of biol. Chem. **58**, 483 (1923).

Außerdem scheint Phlorrhizin auch eine Wirkung auf die Leber im Sinne vermehrter Glykogenmobilisierung zu haben (UNDERHILL¹, EPSTEIN und BÄHR², JUNKERSDORF³).

IV. Der Diabetes des Menschen.

Auch der Diabetes mellitus des Menschen beruht auf Insuffizienz des pankreatischen Inselapparates. Sprachen schon die anatomischen Befunde am Pankreas (S. 560) seit langem dafür, so haben die glänzenden therapeutischen Wirkungen des Insulins bei menschlichem Diabetes, insbesondere seinen schweren Formen, jeden Zweifel an der Richtigkeit der Inseltheorie beseitigt.

1. Die Glykosurie.

Die Glykosurie steht auch heute noch im Vordergrund aller diabetischen Symptome. Sie ist Folge der Hyperglykämie. Ihr Auftreten und ihre Stärke stehen aber in keinem direkten Verhältnis zum Grade der Hyperglykämie. Man findet starke Zuckerausscheidung bei geringer Steigerung des Blutzuckers und umgekehrt aglykosurische Diabetiker mit beträchtlicher Hyperglykämie. Ersteres ist gewöhnlich in den Anfangsstadien der Krankheit der Fall, letzteres bei älteren Diabetikern, besonders solchen, die gleichzeitig an arterieller Hypertension leiden, sowie bei längere Zeit mit Insulin behandelten schweren Diabetikern.

Die diabetische Glykosurie beruht auf Ausscheidung von Traubenzucker (Melliturie). Nur wenn andere Zuckerarten (Lävulose, Galaktose) in größerer Menge genommen werden, kann ebenso wie beim Gesunden ein kleiner Teil dieser Zucker unverändert im Harn erscheinen. Zum größten Teile werden sie im Organismus in Dextrose umgelagert und als solche ausgeschieden⁴.

Die Menge des im Verlaufe von 24 Stunden ausgeschiedenen Zuckers schwankt in weiten Grenzen und ist von der Schwere sowie besonders von Quantität und Qualität der zugeführten Nahrung abhängig. Bei völliger Nahrungsentziehung wird der Harn selbst schwerkranker Diabetiker gewöhnlich zuckerfrei; nur bei gänzlichem Ausfall der innersekretorischen Tätigkeit des Pankreas oder beim apankreatischen Hunde kann auch im Hungerzustande geringgradige Glykosurie fortbestehen. Die Einteilung der Diabetesfälle in leichte, mittelschwere oder schwere, je nachdem die Kranken auf Beschränkung oder Entziehung der Kohlehydrate in der Nahrung ihre Glykosurie verlieren, hat nur klinisches Interesse.

Theoretisch wichtig ist die *Abhängigkeit der Glykosurie von der Art der genossenen Kohlehydrate*. Traubenzucker ebenso wie Maltose beeinflussen beim dia-

¹ UNDERHILL: J. of biol. Chem. **13**, 15 (1912).

² EPSTEIN u. BÄHR: J. of biol. Chem. **24**, 17 (1912).

³ JUNKERSDORF: Pflügers Arch. **204**, 127 (1924).

⁴ Es gibt eine eigenartige Störung des intermediären Stoffwechsels, die in dauernder Ausscheidung von Lävulose besteht. (Spontane *Lävulosurie*.) Es handelt sich um Menschen, die gegenüber Lävulose sehr empfindlich sind und schon bei Zufuhr geringer Mengen diese im Harn ausscheiden. In einzelnen Fällen bestand neben Lävulosurie geringgradige Dextrosurie. Wir haben noch keinen sicheren Einblick in den Mechanismus des Zustandekommens dieser Stoffwechselanomalie, deren Abgrenzung gegenüber dem gewöhnlichen Diabetes noch aussteht. (Genaueres siehe bei NEUBERG: Fruktosurie in v. Noordens Handb. d. Path. d. Stoffw. II, 212 (1907); bei MAGNUS-LEVY: Handb. d. Biochem. 2. Aufl., Bd. IX, sowie bei v. NOORDEN u. ISAAC: Zuckerkrankheit, S. 144. Berlin 1927.)

Die in mehreren Dutzend Fällen beschriebene chronische spontane *Pentosurie* hat mit Diabetes nichts zu tun. Das Wesen dieser eigenartigen, ganz harmlosen Stoffwechselanomalie ist noch unklar. (Siehe NEUBERG: Zitiert II, 219. — v. NOORDEN u. ISAAC: Zitiert S. 147.)

betischen Menschen die Glykosurie am stärksten, beim pankreasdiabetischen Hunde werden sie fast quantitativ im Harn ausgeschieden (O. MINKOWSKI). Nach partieller Entfernung des Pankreas behält das diabetische Tier noch eine gewisse Toleranz für Zucker, und diese richtet sich nach F. M. ALLEN¹ groß angelegten Versuchen nach der Größe des erhaltenen Pankreasrestes.

Bei zuckerkranken Menschen und Tieren verschlechtert sich bei dauernder Zufuhr von Kohlehydraten, die über die Toleranzgrenze hinausgeht, die Fähigkeit, Kohlehydrat zu assimilieren, fortschreitend. Das dabei beobachtete allmähliche Zugrundegehen der β -Zellen des pankreatischen Inselsystems beruht wahrscheinlich auf funktioneller Überlastung (ALLEN).

Lävulose vermehrt bei einmaliger Darreichung und in leichteren Fällen die Glykosurie weniger stark als Traubenzucker. In schweren Diabetesfällen sieht man oft auch bei einmaliger Darreichung keinen Unterschied gegenüber Traubenzucker. Mit der klinischen Erfahrung, daß der diabetische Mensch nach Einnahme von Fruchtzucker häufig geringere Glykosurie als nach Verfütterung von Traubenzucker zeigt, steht in Einklang, daß man in Leber und Muskeln des pankreasdiabetischen Hundes nach Verabfolgung von Lävulose oft erhebliche Glykogenablagerung findet, die durch Darreichung von Dextrose ausbleibt (O. MINKOWSKI).

Milchzucker und *Robrzucker* stehen hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Glykosurie zwischen Traubenzucker und Fruchtzucker, und zwar in der Regel dem ersteren näher.

Stärke, die im Magendarmkanal in Traubenzucker zerlegt wird, steht in ihrer Gesamtauswirkung auf die Glykosurie diesem nahe, aber die Höhe der Zuckerausscheidung wird etwas später erreicht, da Stärke nicht unmittelbar resorptionstauglich ist. Der Einfluß der verschiedenen Stärketräger auf die Glykosurie ist nicht gleich, z. B. wird Hafer besser als andere Stärkearten vertragen (v. NOORDEN). Vielleicht begünstigt das Vorhandensein insulinähnlicher Stoffe ihre bessere Assimilation. Inulin wird von Diabetikern ebenfalls besser verwertet als Stärke, wahrscheinlich beruht das aber zum Teil auf schlechterer Resorption des Inulins im Darm.

Auch die *Eiweißstoffe* der Nahrung können Einfluß auf den Grad der Glykosurie gewinnen. Dies ist verständlich, weil aus Eiweiß im Tierkörper Zucker gebildet wird. Der Chemismus der Zuckerbildung aus Protein wurde im physiologischen Teil ausführlich besprochen (S. 520). Schon lange ehe dieser in den wesentlichen Einzelheiten klargestellt war, hatten die Erfahrungen beim diabetischen Menschen die glykosuriesteigernde Wirkung der Eiweißkörper außer Frage gestellt (NAUNYN², WEINTRAUD³, v. NOORDEN⁴ u. v. a.). Es zeigte sich auch, daß die verschiedenen Proteine die Glykosurie der Diabetiker in quantitativ verschiedener Weise beeinflussen, was zum Teil auf ihrem verschiedenen Gehalt an zuckerbildenden Aminosäuren beruht (JANNEY⁵). Strenge Abhängigkeit der Glykosurie von der Art des zugeführten Eiweißes besteht aber nicht. Nach PALRAS Untersuchungen, der bezüglich des tierischen Eiweißes die Frage am eingehendsten studierte, geht die Schnelligkeit ihres Abbaues dem Grade ihrer glykosurischen Wirkung einigermaßen parallel. Neben der eigentlich zuckerbildenden Fähigkeit der Eiweißkörper nimmt v. NOORDEN auf Grund klinischer Erfahrungen auch noch eine die Zuckerproduktion fördernde Reizwirkung des Eiweißes an. Sie kommt auch darin zum Ausdruck, daß die glykosurische Wirkung der Kohlehydrate in manchen Fällen zunimmt, wenn man den Eiweißgehalt

¹ ALLEN, F. M.: Zitiert auf S. 561.

² NAUNYN: Diabetes, 2. Aufl. (1906).

³ WEINTRAUD: Zitiert auf S. 589.

⁴ v. NOORDEN: Zus. Dtsch. S. 469.

⁵ JANNEY: Zitiert auf S. 525.

der Nahrung erhöht. Besonders „eiweißempfindlich“ scheinen hyperthyreotische oder lange Zeit eiweißarm ernährte Diabetiker zu sein (v. NOORDEN und ISAAC). Wie man sieht, ist die Wirkung der Eiweißkörper im diabetischen Stoffwechsel offenbar eine komplexe. Es hat daher nur bedingten Wert, nach FALTA¹, den Gehalt einer Nahrung an zuckerbildenden Stoffen formelmäßig zu berechnen, wobei angenommen wird, daß außer dem präformierten Kohlehydrat aus jedem Gramm verabfolgten Stickstoff 5 g Zucker im Körper entstehen.

Fett vermehrt im Gegensatz zu Eiweiß die Glykosurie nicht. Diese schon den älteren Klinikern (CANTANI, EBSTEIN, MERING, WEINTRAUD, v. NOORDEN u. a.) bekannte Tatsache wurde in letzter Zeit durch die Arbeiten von PETRÉN² sowie von NEWBURGH und MARSH³ aufs neue bestätigt. Bei stärkster Beschränkung der Eiweißzufuhr in der Nahrung wurden Diabetiker trotz Darreichung sehr großer Mengen von Fett zuckerfrei. Der fehlende Einfluß des Fettes auf die diabetische Glykosurie gilt als beweiskräftigstes Argument gegen die Annahme einer Zuckerbildung aus Fett, aber es können auch andere Gründe maßgebend sein, warum Fett trotz seiner Fähigkeit, Zucker zu bilden, die Glykosurie des Diabetikers nicht steigert; wir verweisen auf das im physiologischen Teile hinsichtlich der Zuckerbildung aus Fett Gesagte.

Alkohol hat keinen steigernden Einfluß auf die Glykosurie des Diabetikers. Manchmal vermindert er sogar die Zuckerausscheidung.

Abhängigkeit der Glykosurie von der Größe der Calorienzufuhr.

Völlige Nahrungsentziehung bringt die Zuckerausscheidung gewöhnlich zum Schwinden. Schon durch einen einzigen Hungertag kann man in der Mehrzahl selbst schwerer Fälle Zuckerfreiheit des Harnes erzielen (CANTANI, NAUNYN, v. NOORDEN). Aber auch schon starke Einschränkung der Gesamcalorienzufuhr (Unterernährung) bewirkt Verminderung der Glykosurie (ALLEN⁴). Die Zusammenhänge zwischen Unterernährung und Zuckerausscheidung waren Gegenstand ausgedehnter Untersuchungen von F. M. ALLEN⁵ am Hunde mit partiellem Pankreasdiabetes. Je mehr die Verödung des zurückgebliebenen Pankreasrestes fortschreitet, d. h. je weniger Insulin noch gebildet wird, desto mehr mußte die Größe der Nahrungszufuhr herabgesetzt werden, um das Tier zuckerfrei zu halten. Man kann also sagen, daß die Größe der Pankreasinsuffizienz maßgebend für die Höhe der Calorienzufuhr ist, bei der schwere Diabetiker aglykosurisch bleiben. Bei schwerster Erkrankung konnten v. NOORDEN und ISAAC⁶ erwachsene Diabetiker ohne Insulin nur zuckerfrei halten, wenn sie auf etwa 25% des aus Körperlänge und Körpergewicht berechneten Calorienbedarfs zurückgingen, in leichteren Fällen wo völlig kohlehydratfreie Kost den Harn gerade noch zuckerfrei ließ, brachte Beschränkung der Gesamternährung auf 70–80% eine Toleranz für mäßige Mengen Kohlehydrats zurück. Die günstige Wirkung der Unterernährung auf die Glykosurie ist wohl Folge der Herabsetzung des Energieumsatzes und damit auch der Zuckerbildung. Je weniger Zucker gebildet wird, desto eher reichen die noch im Körper produzierten Insulinmengen aus, um völlige Verwertung des Zuckers zu ermöglichen.

¹ FALTA: Wien. Klin. Wschr. **1923**, Nr 22 u. 30.

² PETRÉN: Diabetes studier. Kopenhagen 1925.

³ NEWBURGH u. MARSH: Arch. int. Med. **26** u. **27** (1920).

⁴ ALLEN, F. M.: J. amer. med. Assoc. **74**, 571 (1920) — J. metabol. Res. **1**, 377 (1922).

⁵ ALLEN, F. M.: J. amer. med. Assoc. **16**, 161 (1921).

⁶ NOORDEN, C. v. u. ISAAC: Zuckerkrankheit, 8. Aufl., S. 125.

Einwirkung von Muskeltätigkeit auf die Glykosurie.

Nicht nur durch Menge und Art der Nahrung wird die diabetische Glykosurie beeinflußt, sondern die Höhe der Zuckerausscheidung ist häufig auch von anderen Faktoren abhängig.

So pflegt *Muskulararbeit* in der Regel die Glykosurie zu vermindern; ein Teil des Traubenzuckers, der sonst in den Harn abgefließen wäre, wird von den Muskeln verbraucht. Doch ist dies nur bei leichteren Graden der Krankheit der Fall, in schweren Fällen steigert angestrengte Muskulararbeit meist die Zuckerausscheidung (KULZ, v. NOORDEN). Das gleiche wird auch bei pankreasdiabetischen Hunden beobachtet. Bei partiellextirpierten Tieren findet sich Abnahme der Zuckerausscheidung durch Arbeit, mit zunehmender Schwere des Diabetes steigen die im Harn ausgeschiedenen Zuckermengen wieder an, nach totaler Pankreasextirpation ist letzteres die Regel (SEO¹ u. a.). Entsprechend ist das Verhalten des Blutzuckers. Während beim Gesunden und leichten Diabetiker der Blutzucker nach vorübergehender geringer Steigerung (primäre Arbeitshyperglykämie, BÜRGER²) allmählich bis auf 20–60% des Ausgangswertes absinkt, ist beim Schwerdiabetiker die der Arbeit folgende Hyperglykämie viel stärker und von langer Dauer (v. MORACZEWSKI³, LICHTWITZ⁴, BÜRGER). Diese stärkere Arbeitshyperglykämie kommt wohl daher, daß der unter dem Einfluß der Arbeit in erhöhtem Maße mobilisierte Zucker infolge Hormonmangels nicht schnell genug von den Muskeln in die Verbrennung einbezogen werden kann; Steigerung der Glykosurie ist die Folge.

Interkurrente Krankheiten und ihr Einfluß auf die Glykosurie.

Krankheiten der Verdauungsorgane. Es ist verständlich, daß alle Zustände, die zu verminderter Nahrungsaufnahme führen, sei es infolge Störung des Appetits oder durch solche der Resorption, vorübergehend die Glykosurie herabsetzen können.

Nierenkrankheiten. Schon lange ist bekannt, daß Diabetiker, bei denen sich Granularatrophie der Nieren entwickelt, ihre Glykosurie verlieren können (FRIEDRICH, STOKVIS u. a.). Es handelt sich aber nicht, wie man ursprünglich annahm, um Heilung des Diabetes, denn die fortbestehende, oft sehr beträchtliche Hyperglykämie zeigt an, daß nur eine Störung in der Ausscheidung des Zuckers vorliegt, nicht aber eine Beseitigung der Stoffwechselstörung. Auf ersteres ist auch das Schwinden der Glykosurie pankreasdiabetischer Hunde nach experimentellen Nierenschädigungen zurückzuführen (ELLINGER und SEELIG⁵).

Fieberhafte Krankheiten. In leichteren Fällen von Diabetes pflegt die Glykosurie häufig zu sinken oder ganz zu schwinden, wenn eine akute fieberhafte Infektionskrankheit hinzutritt. Ursache ist wohl meist die durch das Fieber bedingte verminderte Nahrungsaufnahme. In schweren Fällen von Diabetes übt jedoch der fieberhafte Prozeß gewöhnlich die entgegengesetzte Wirkung aus, indem Steigen der Zuckerausscheidung beobachtet wird (MOHR⁶). Offenbar wird die Stoffwechsellage verschlechtert. Die Annahme liegt nahe, daß durch die dem fieberhaften Prozeß zugrunde liegende Infektion die innersekretorische Funktion des Pankreas vorübergehend geschädigt wird. Dadurch wird die Zuckerver-

¹ SEO: Arch. f. exper. Path. **59**, 341 (1908).

² BÜRGER: Z. exper. Med. **5**, 125 (1916) = Arch. f. exper. Path. **87**, 233 (1920) = Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1922**, 303.

³ v. MORACZEWSKI: Biochem. Z. **71**, 269 (1915).

⁴ LICHTWITZ: Berl. klin. Wschr. **1914**, Nr 22.

⁵ ELLINGER u. SEELIG: Festschrift f. JAFFÉ 1901.

⁶ MOHR: Z. klin. Med. **42**, 402 (1901).

brennung noch weiter herabgesetzt und wahrscheinlich die durch Fieber und Infektion schon an sich erhöhte Glykogenmobilisation noch weiter gesteigert. In diesem Sinne spricht auch das Verhalten insulinbehandelter Diabetiker. Werden Zuckerkrankte, die bei bestimmter Diät und entsprechender Insulindosis zuckerfrei sind, aus irgendeinem Grunde fieberhaft oder von einer Infektionskrankheit befallen, so kehrt gewöhnlich die Glykosurie zurück, und es müssen — als Ausdruck verminderter endogener Hormonproduktion — während der Dauer der Infektionskrankheit weit größere Insulinmengen verabfolgt werden, um die Kranken aglykosurisch zu halten. (Siehe auch S. 554.)

2. Die Hyperglykämie.

Dauernde Erhöhung des Blutzuckers ist Zeichen des echten Diabetes. Selbst im nüchternen Zustande ist Erhöhung des Blutzuckers meist nachweisbar. Der Nüchternwert des Blutzuckers zeigt alle Übergänge von hochnormalen (115 bis 120 mg %) bis zu überhaus hohen Werten (300 mg % und mehr). Bei Komatösen fanden v. NOORDEN und ISAAC durchschnittlich Werte von 400–500 mg %. Im allgemeinen entsprechen leichtere Formen der Stoffwechselstörung niedrigerer Nüchternwerte (130–150 mg %), die bei höheren Graden der Störung sich steigern, ohne daß aber immer ein direkter Parallelismus zwischen Glykämie und Schwere der Erkrankung zu bestehen braucht.

Ebenso wie die Glykosurie ist auch der Zuckergehalt des Blutes beim Diabetiker in weitem Maße von Art und Menge der Nahrung abhängig. Völlige Nahrungsentziehung bringt ihn je nach dem Grade der Störung mehr oder weniger zum Sinken, aber nur in leichteren Fällen wird nach 12–36 stündigem Hungern ein normaler Wert erreicht. Bemerkenswert ist, daß unter diesen Umständen der Harn bereits zuckerfrei sein kann, während die Untersuchung des Blutes noch das Bestehen beträchtlicher Hyperglykämie ergeben kann (FABER und NOORGAARD¹, E. FRANK², PETRÉN³ u. a.). Langdauernde Hungerkuren, wie sie bei der Behandlung der Zuckerkrankheit in Amerika eine Zeitlang üblich waren, setzen den Blutzucker auch nicht stärker herab als 36stündiges Fasten. Meist steigt im Verlaufe derartiger Kuren der Blutzucker nach einiger Zeit wieder an, was wohl darauf beruht, daß durch die Nahrungsentziehung die Hormonbildung in den Pankreasinseln allmählich leidet.

Mehr von praktischer Bedeutung ist das Verhalten des Blutzuckers unter dem Einfluß diätetischer Maßnahmen. Meist bleibt auch nach lange durchgeführter Diätbehandlung bei völliger Zuckerfreiheit des Harnes ein mehr oder weniger beträchtlicher Grad von Hyperglykämie zurück, der von der Schwere der Stoffwechselstörung, d. h. vom Grade der Insuffizienz des Inselapparates abhängig ist. Unter diätetischer Therapie sinkt der Nüchternwert des Blutzuckers in leichteren Fällen selten unter 120–130 mg %, in schwereren unter 180–150 mg % ab. Auch durch kombinierte Diätinsulinbehandlung gelingt es nur in leichteren Fällen, dauernd normalen Stand des Blutzuckers zu erzielen.

Es ist verständlich, daß die alimentäre Hyperglykämie nach Verabfolgung von Zucker beim Diabetiker in viel stärkerem Maße als bei stoffwechselgesunden Individuen in Erscheinung tritt. Die glykämischen Kurven zeigen nach Einnahme von Traubenzucker bei Diabetes ein ganz charakteristisches Gepräge. Der Anstieg des Blutzuckers ist ungleich höher, und es dauert oft viele Stunden, bis dieser zum Ausgangswert zurückgekehrt ist. Nach früher Ausgeführten ist

¹ FABER u. NOORGAARD: *Acta med. scand.* (Stockh.) **54**, 289 (1921).

² FRANK, E.: *Kongr. f. inn. Med.* 1921.

³ PETRÉN: *Arch. f. exper. Path.* **99**, 52 (1923) — *Erg. inn. Med.* **28**, 92 (1925).

die Erklärung dieses Verhaltens nicht schwer. Die regulatorische Insulinsekretion, die beim Gesunden nach Zufuhr von Zucker einsetzt, bleibt beim Diabetiker aus oder ist zum mindesten vermindert. Infolgedessen können die Muskeln dem Blute den Zuckertüberschuß nur sehr langsam entziehen, was sich in verzögertem Abfall der Kurve ausdrückt. Zur Deutung des schnellen und steilen Anstiegs darf man die Tatsache heranziehen, daß die diabetische Leber den ihr zufließenden Zucker nur in ungenügendem Maße als Glykogen stapeln kann. Möglicherweise spielt auch eine Reizwirkung des zugeführten Zuckers im Sinne vermehrter Mobilisierung von Glykogen mit. Das Ausbleiben der physiologischerweise eintretenden verstärkten Lieferung von Pankreashormon zeigt sich auch darin, daß wiederholte kleine Gaben von Zucker immer wieder zu Steigerung des Blutzuckers führen, während sie beim Gesunden, wie auf Seite 555 erwähnt, infolge Anregung der Insulinausschüttung schließlich keine Hyperglykämie mehr hervorrufen. In leichteren Fällen von Diabetes kann allerdings letzteres noch der Fall sein. Offenbar ist hier das Pankreas noch imstande, auf den Reiz der Hyperglykämie mit gesteigerter Funktion zu antworten, wie es ALLEN¹ beim Hunde mit SANDMEYER'schem Diabetes beschrieben hat. Beschränkte er sich nicht auf wenige Einzelgaben von Dextrose, sondern machte intravenöse Dauerinfusionen von Zucker, so sank der Blutzucker schließlich ab und erreichte gelegentlich sogar normale Werte. Es trat also das ein, was beim normalen Tiere die Regel ist. ALLEN führt das auf künstlich geweckte Überfunktion des erhalten gebliebenen Pankreasrestes zurück. Wenn beim diabetischen Menschen solches Verhalten nur selten beobachtet wird, so liegt das daran, daß beim partiellen Pankreasdiabetes die Verhältnisse etwas andere sind als beim Diabetiker. Dort ist immer noch ein Teil der endokrinen Drüse gesund, hier aber besteht meist nicht eine Erkrankung nur eines Teiles der Inseln, sondern eine mehr oder weniger starke Insuffizienz des gesamten Inselsystems.

Ähnlich wie beim Gesunden ist auch beim Diabetiker die Form der glykämischen Kurve von der Ernährung der vorausgegangenen Tage abhängig. Hunger oder kohlehydratfreie Kost kann die typisch-diabetische Form noch stärker hervortreten lassen, offenbar weil die Bereitschaft zur Insulinsekretion infolge des Wegfalls der Kohlehydrate noch geringer geworden ist (BECK²).

Lävulose bedingt meist viel geringeres Ansteigen des Blutzuckers. Vielleicht wird Fruchtzucker, wie POLLAK meint, von der diabetischen Leber besser aufgenommen als Traubenzucker, sicher kann er wenigstens teilweise als Glykogen gestapelt werden (s. S. 562). Die nach Verfütterung von Lävulose eintretende Erhöhung des Blutzuckers ist fast ausschließlich durch Dextrose bedingt, denn die in die Leber gelangte Lävulose wird hier schnell in Dextrose umgelagert. So fand ISAAC³ in einem Falle von mittelschwerem Diabetes 1 Stunde nach Verabfolgung von 50 g Fruchtzucker einen Anstieg des Blutzuckers von 173 mg% auf 298 mg%, davon waren, wie eine getrennte Bestimmung beider Zucker im Blute ergab, 273 mg% Dextrose und 25 mg% Lävulose. Ähnlich wie Fruchtzucker verhält sich auch die Ketotriose, das Dioxyaceton, indem sie in leichteren Fällen in viel geringerem Maße Steigen des Blutzuckers hervorruft (ISAAC und ADLER⁴, RABINOWITSCH⁵).

Nicht kohlehydrathaltige Nahrung steigert die diabetische Hyperglykämie kaum oder nur gering. Nur in schweren Fällen ist nach Eiweißzufuhr geringes

¹ ALLEN: J. of biol. Chem. **42** u. **43** (1920).

² BECK: Z. klin. Med. **98**, 465 (1924).

³ ISAAC: Med. Klin. **1920**, 1207.

⁴ ISAAC u. ADLER: Klin. Wschr. **1924**, 1208.

⁵ RABINOWITSCH: Canad. med. Assoc. J. **15**, 374 (1925).

Ansteigen des Blutzuckers zu beobachten (JACOBSEN¹, ROSENBERG²). Nach Einnahme von Fett wird Anstieg des Blutzuckers stets vermißt (ADLER³, LABBÉ⁴), ebenso nach Genuß von Alkohol (HETÉNYI⁵).

3. Der Stoffwechsel beim Diabetes mellitus des Menschen.

Der Grundumsatz des Diabetikers weicht in leichteren und mittelschweren Fällen nicht von der Norm ab. Bei schweren Diabetikern sind leichte Steigerungen der Oxydationen festgestellt worden (DUBOIS und VEEDER, EBSTEIN u. a.). Die umfassendsten Versuche verdanken wir BENEDICT und JOSLIN⁶. Sie fanden im Durchschnitt für Schwerdiabetiker einen Energieumsatz von 2,76 Calorien pro Kilogramm Körperwicht und 24 Stunden, während die entsprechende Zahl bei gesunden Vergleichspersonen 24,2 Calorien betrug. Beim Schwerdiabetiker ist also der Calorienumsatz um durchschnittlich 14% erhöht. Dies wurde auch von anderen Untersuchern (SEIB, GRAFE und WOLF, GRAFE und SALOMON u. a.) bestätigt, während FALTA sowie LUSK das Vorkommen von Steigerung des Stoffwechsels in Abrede stellen. Man kann auf Grund der vorliegenden zahlreichen Versuche mit GRAFE⁷ sagen, daß jedenfalls der schwere Diabetes des Menschen im Gegensatz zum Verhalten des pankreasdiabetischen Hundes (s. S. 562) nicht notwendig mit Stoffwechselsteigerung verbunden ist, wenn auch Erhöhungen des Umsatzes einwandfrei beobachtet sind.

Man hat etwaige Steigerungen des Umsatzes durch exogene Einflüsse, namentlich durch spezifisch-dynamischen Reiz vorausgegangener oder gleichzeitiger reichlicher Eiweißzufuhr zu erklären gesucht (ALLEN und DUBOIS, FALTA, LUSK, WIDER, BOOTHBY und BEELER). In den Versuchen der amerikanischen Forscher tritt die Einwirkung von Eiweißzufuhr besonders stark in Erscheinung, da hier meist eine längere Periode der Unterernährung oder gänzlichen Hungerns vorausgegangen war. Wenn man daher auch nicht leugnen kann, daß hohe Eiweißzufuhr unmittelbar und nachwirkend ebenso wie beim Gesunden den Calorienumsatz erhöht, so kann dies jedoch nicht in allen Fällen zur Erklärung der Stoffwechselsteigerung herangezogen werden.

Daß die Acidosis im schweren Diabetes den Grundumsatz maßgebend beeinflusst, wie früher BENEDICT, JOSLIN und HIGGINS annahmen, läßt sich heute auch nicht mehr aufrecht erhalten, da ein Parallelismus zwischen Sauerstoffverbrauch und Stärke der Acidose nicht besteht.

C. v. NOORDEN glaubt daher, daß in schweren Fällen von Diabetes hyperthyreotische Einflüsse stoffwechselsteigernd wirken. In Übereinstimmung damit fanden WILDER, BOOTHBY und BEELER Stoffwechselsteigerungen nur dann, wenn besonders starker Eiweißumsatz bestand oder Kombination mit Schilddrüsenerkrankungen vorlag.

Verminderung des Energieumsatzes bei Diabetikern wurde durch die grundlegenden Arbeiten von W. WEINTRAUD bekannt. Er zeigte, daß schwere Diabetiker manchmal bei einer Gesamtcalorienzufuhr, die hinter dem für gesunde Personen veranschlagten Bedarf zurückblieb, nicht nur ihr Körpergewicht behaupteten, sondern sogar langsam zunahmen. Später wurde auch bei chronisch

¹ JACOBSEN: Hospitalstidende 1922, 54.

² ROSENBERG: Arch. f. exper. Path. 93, 208 (1922).

³ ADLER: Kongr. f. inn. Med. 1924.

⁴ LABBÉ: Presse méd. 1922, 458.

⁵ HETÉNYI: Z. exper. Med. 40, 261 (1924).

⁶ BENEDICT u. JOSLIN: Metabolism in diabetes. Washington 1916.

⁷ GRAFE: Pathologische Physiologie des Gesamtstoffwechsels. München 1923. (Dort auch ausführliche Literatur.)

unterernährten Diabetikern eine Senkung des Energieumsatzes bis zu 36% unter den normalen Durchschnitt gefunden (GEHART, AUB, DUBOIS und LUSK). Man darf aber hierin, wie v. NOORDEN und ISAAC hervorheben, keine Eigenart des diabetischen Stoffwechsels erblicken, was man anfangs tat. Zum Teil ist das sicher Folge der Unterernährung, vielleicht Ausdruck einer Ernährungsschädigung der Schilddrüse, und zwar als Teilstück allgemeiner Schädigung der Hormonbildung durch die mangelhafte Ernährung (LICHTWITZ). Der respiratorische Quotient ist in schweren Fällen von Diabetes niedrig, und zwar um so niedriger, je schwerer die Stoffwechselstörung. In schwersten Fällen beträgt er 0,69–0,73, sehr selten gehen die Zahlen bis auf 0,67 herab (GRAFE). Bei starker Acidosis müssen unter Zugrundelegung der Harnwerte Korrekturen für die Acetonkörper- und Ammoniakbildung angebracht werden (Näheres bei E. GRAFE).

Einfluß der Nahrungstoffe auf dem Gesamtumsatz. In leichteren Fällen von Diabetes steigt ebenso wie beim Gesunden nach Zufuhr von Kohlehydraten der Sauerstoffverbrauch, auch der respiratorische Quotient erhöht sich schnell in Richtung zum respiratorischen Quotienten der Kohlehydrate (1,0) oder bleibt um ein Geringes hinter demselben zurück. In schweren Fällen jedoch wird der Anstieg des respiratorischen Quotienten je nach dem Grade der Stoffwechselstörung immer geringer oder er kann sogar gänzlich ausbleiben. Auf die Bedeutung dieser Tatsache für die Theorie des Diabetes ist schon früher (s. S. 563) hingewiesen worden. Nach Verabreichung von Lävulose kann auch in schweren Fällen, wo nach Traubenzucker jeglicher Anstieg vermißt wird, ein solcher noch erfolgen (JOHANNSEN, JOSLIN).

Interessant ist die von JOHANNSSON¹ wie von LÖFFLER² gemachte Beobachtung, daß in nicht zu schweren Fällen von Diabetes die erste, dem nüchternen Kranken gereichte Kohlehydratgabe keinen Einfluß auf Wärmebildung und respiratorischen Quotienten ausübt, jedoch einige Zeit später erneut verabfolgtes Kohlehydrat wenigstens zum Teil in den Stoffwechsel einbezogen wird. Das stimmt mit dem früher (S. 587) erwähnten gleichsinnigen Verhalten des Blutzuckers überein. Die Deutung ist wohl jetzt die, daß durch den Reiz der ersten Kohlehydratzufuhr Insulin mobilisiert wird, das die schnellere Verbrennung neu zugeführten Kohlehydrats ermöglicht. Die spezifisch-dynamische Wirkung der Eiweißkörper verhält sich im allgemeinen wie beim Gesunden; nur bei sehr abgemagerten Individuen ist sie manchmal etwas größer (JOSLIN) oder dauert länger an als bei normalen Personen (LÖFFLER).

Nach Fettzufuhr unterscheidet sich das Verhalten des Sauerstoffverbrauchs sowie des respiratorischen Quotienten in keiner Weise von dem gesunder Menschen.

Der Eiweißstoffwechsel. Die Höhe der Stickstoffausscheidung im Harn ist ebenso wie beim Gesunden von der Höhe der Eiweißzufuhr abhängig. Früher, als die Diabetiker sehr eiweißreich ernährt wurden, wurden nicht selten 20–30 g und mehr Stickstoff im Harn ausgeschieden. Jetzt, wo man viel weniger Eiweiß zu geben pflegt, trifft man solch hohe Werte nur noch selten an. Zuerst hat W. WEINTRAUD³ in groß angelegten Versuchen die Tatsache gelehrt, daß es bei geeigneter Diät nicht schwer ist, Diabetiker im Stickstoffgleichgewicht zu halten und bei stark abgemagerten Kranken sogar N-Ansatz zu erzielen. Auf wie niedrigem Stickstoffumsatz Menschen mit schwerem Diabetes gehalten werden können, zeigten später die zahlreichen Beobachtungen ALLENS und JOSLINS bei ihren systematischen Hunger- und Unterernährungskuren und besonders die Un-

¹ JOHANNSSON: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **21**, 1 (1908).

² LÖFFLER: Z. klin. Med. **87**, 309 (1919).

³ WEINTRAUD, W.: Untersuchungen über den Stoffwechsel bei Diabetes. Bibliotheca med. Kassel 1893.

tersuchungen PETRÉN¹ bei langdauernder Gemüesfettkost. Er konnte unter diesen Bedingungen den täglichen N-Umsatz auf 2,5–3 g herabdrücken. Auch F. v. MÜLLER² sowie KREHL und MEZGER³ berichteten über derartig geringe N-Ausscheidung bei der Behandlung von Diabetikern mit eiweißärmster Nahrung. Daß es möglich ist, selbst in schwersten Diabetesfällen ein außerordentlich niedriges Eiweißminimum zu erzielen, spricht sehr gegen das Vorkommen eines sog. toxischen Eiweißzerfalls bei Diabetes, der aus älteren, allerdings heute nicht mehr beweiskräftigen Arbeiten abgeleitet wurde. GRAFE⁴ hat in der ganzen Literatur nur eine Beobachtung von GEYELIN und DUBOIS aufgefunden, wo so gewaltige N-Verluste im Harn auftraten, daß die Annahme eines toxischen Eiweißzerfalles sich aufdrängte. Die mächtige Steigerung des Eiweißumsatzes, die der Pankreasexstirpation bei Tieren folgt, ist möglicherweise durch Fortfall von Hemmungen des Pankreas auf die Schilddrüse zu erklären.

Was die Verteilung des Stickstoffes im Harn betrifft, so folgt diese den gleichen Gesetzen wie beim Gesunden, indem 80–85% des Gesamtstickstoffs auf die Harnstoffreaktion entfallen. Stärkere Abweichungen kommen nur vor, wenn bei Acidosis die Ammoniakausscheidung hoch wird.

Die Ausscheidung der Aminosäuren soll in schweren Fällen von Diabetes erhöht sein (EPPINGER⁵, LABBÉ und BITH⁶, LÖFFLER⁷, CAMMIDGE⁸, GALAMBOS und TAUSS⁹). Die Zahlen der letztgenannten Autoren, welche die Aminosäurezahlen des Harns bis auf 2–4 g ansteigen sahen, bedürfen der Nachprüfung. Auch bei pankreasdiabetischen Tieren soll der Aminosäuregehalt des Harns (LABBÉ und VIOLLE¹⁰) sowie der des Blutes erhöht sein (OKADA¹¹). Nach Injektion von Insulin sinkt beim Diabetiker der Aminosäurespiegel des Blutes und auch die Aminosäureausscheidung im Harn (WIECHMANN¹²).

In schweren Fällen fand v. NOORDEN¹³ erhöhte endogene Harnsäurewerte.

BICKEL¹⁴ wies neuerdings darauf hin, daß in manchen Fällen von Diabetes auch nach Abzug des im Zucker und den Acetonkörpern enthaltenen Kohlenstoffs der Quotient C:N im Harn viel höher als bei normalen Individuen liegt. Er schließt daraus, daß nichtverbrennbare Kohlenstoffverbindungen in größerer Menge ausgeschieden werden. (Dysoxydative Carbonurie.)

Der Wasser- und Mineralstoffwechsel kann bei Diabetikern in mannigfacher Weise gestört sein. Am längsten bekannt ist die Polyurie. Die Harnmenge wächst gewöhnlich mit steigender Glykosurie; doch gibt es zahlreiche Ausnahmen von dieser Regel. Bezüglich klinischer Einzelheiten sei auf die Ausführungen in v. NOORDEN und ISAACS Monographie verwiesen. Die Polydipsie ist Folge der vermehrten Wasserausscheidung. Trotz reichlicher Zufuhr von Wasser können aber bei höheren Graden und langer Dauer der Polyurie Blut und Gewebe stark an Wasser verarmen. Doch ist das Verhalten der Blutkonzentration nicht nur von dem Grade der Polyurie abhängig, sondern auch von Einflüssen der Ernäh-

¹ PETRÉN: Erg. inn. Med. **28**, 92 (1925).

² MÜLLER, F. v.: Stoffwechselprobleme. Dtsch. med. Wschr. **1922**, 513.

³ KREHL u. MEZGER: Hoppe-Seylers Z. **130**, 108 (1823).

⁴ GRAFE: Zitiert auf S. 588.

⁵ EPPINGER: Wien. klin. Wschr. **1906**, Nr 5.

⁶ LABBÉ u. BITH: Arch. des Mal. Appar. digest. **7**, 681 (1913).

⁷ LÖFFLER: Z. klin. Med. **78**, 483 (1913).

⁸ CAMMIDGE: Lancet **1913**, 1319.

⁹ GALAMBOS u. TAUSS: Z. klin. Med. **77**, 15 (1913); **80**, 381 (1914).

¹⁰ LABBÉ u. VIOLLE: C. r. Soc. Biol. 1912.

¹¹ OKADA: J. of biol. Chem. **51**, 121 (1922).

¹² WIECHMANN: Z. exper. Med. **44**, 158 (1922).

¹³ NOORDEN, C. v.: Handb. d. Path. d. Stoffw. II. **89** (1907).

¹⁴ BICKEL: Klin. Wschr. **1925**, Nr. 28.

nung und anderen Faktoren, die in neuerer Zeit besonders von MEYER-BISCH¹ sowie von KLEIN² studiert worden sind. Bei starker Glykosurie kann die Kochsalzausscheidung im Harn vermindert sein (MEYER-BISCH). Bei reichlicher Zufuhr von Kochsalz wird solches im Körper retiniert, ohne daß aber, wie bei manchen Nierenkrankheiten zugleich, Wasser gestapelt wird. Die Zwangspolyurie verhindert dies („trockene Kochsalzretention“, KLEIN). Der Kochsalzgehalt des Blutes kann vermindert sein, offenbar weil das Salz an dem Übertritt aus dem Gewebe ins Blut verhindert wird (MEYER-BISCH und GÜNTHER).

Diese Veränderungen im Wasser- und Mineralstoffwechsel des Diabetikers erklären auch seine starken Gewichtsschwankungen. Ausgesprochene Ödeme treten jedoch selten auf. Dies ist meist nur der Fall bei reichlicher Zufuhr von Salzen, besonders Natr. bicarbon, sowie bei besonderer Diät, z. B. der Haferkost. Wahrscheinlich spielt die trockene Kochsalzretention bei der Entstehung der Ödeme eine gewisse Rolle, insofern beim Übergang zu Haferdiät eine Toleranz eintritt, die zu Verminderung der Polyurie und damit zu Wasserretention führt (KLEIN). Nach FALTA³ hat das Kation Natrium hydropigene Eigenschaften, gleichgültig, ob es an das Anion Cl oder HCO_3 gebunden ist.

4. Die Ausscheidung der Acetonkörper und die diabetische Acidosis.

In der Pathologie des menschlichen Diabetes spielt das Auftreten der sog. Acetonkörper eine große Rolle. Wenn auch bei Stoffwechsel gesunden Menschen sowie im Verlaufe anderer Krankheiten unter gewissen Bedingungen, von denen die wichtigste Kohlenhydratmangel in der Nahrung ist, Ketonurie beobachtet wird, so hält diese sich jedoch meist in bescheidenen Grenzen, niemals werden so große Mengen von Ketonkörpern wie bei Diabetes, insbesondere den schweren Formen der Krankheit, gefunden. Das Auftreten von Ketonkörpern kann, sofern sie sich in Blut und Geweben anhäufen, zu schwerer Vergiftung führen, der seit den Forschungen der NAUNYNSchen Schule bekannten diabetischen Acidosis mit Koma im Gefolge. Bei der Ketonurie handelt es sich um Ausscheidung von β -Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton im Harn. Man bezeichnet diese 3 Körper als Acetonkörper. Aceton bildet sich immer erst sekundär aus Acetessigsäure, die beiden anderen Säuren entstehen aus Fettsäuren und gewissen Aminosäuren; jedoch stellen die Fette ihre wichtigste Quelle dar. Der Chemismus ihrer Bildung ist heute dank der Arbeiten von EMBDEN und seinen Mitarbeitern, KNOOP, MAGNUS-LEVI, BAER und BLUM sowie anderer Forscher völlig aufgeklärt. Auf Einzelheiten soll hier nicht näher eingegangen werden, da solche an anderer Stelle dieses Handbuches ausführlich besprochen sind⁴. Die Menge der bei Diabetes im Harn ausgeschiedenen Acetonkörper schwankt in weiten Grenzen. Man bestimmt im Harn das sog. Gesamtaceton, d. h. präformiertes Aceton und das bei der Destillation des angesäuerten Harns aus Acetessigsäure sich bildende Aceton (EMBDEN), ferner die Menge der ausgeschiedenen β -Oxybuttersäure durch Oxydation derselben mit Chromsäure, wobei ebenfalls Aceton entsteht. Durch Umrechnung läßt sich der Wert für Oxybuttersäure leicht feststellen (ENGELDT⁵, LUBIN⁶, HUBBARD⁷). MAGNUS-LEVY hatte früher ein Verfahren angegeben, nach Extraktion des Harnes mit Äther die Oxybuttersäure polarimetrisch zu bestim-

¹ MEYER-BISCH: *Erg. inn. Med.* **32**, 267 (1927).

² KLEIN: *Z. klin. Med.* **100**, 458 (1924) = *Z. exper. Med.* **43**, 665 (1924); **47**, 309 (1925).

³ FALTA: *Wien. Arch. inn. Med.* **5**, 581 (1923).

⁴ JOST: *Dieses Handb. dies. Bd.* S. 606 ff.

⁵ ENGELDT: *Acta med. scand.* **52**, 311 (1920).

⁶ LUBIN: *Biochem. Z.* **147**, 187 (1924).

⁷ HUBBARD: *J. of biol. Chem.* **49**, 357 (1921).

men. Eine gravimetrische Bestimmung der Gesamtacetonkörper durch Ausfällen derselben mit Quecksilbersulfat stammt von VAN SLYKE¹.

Bei leichteren Graden von Ketonurie wird in der 24stündigen Harnmenge 0,05–0,4 g Gesamtaceton ausgeschieden; erhebt sich die Ausscheidung der Ketonkörper über diese niedrigen Werte, so überwiegt immermehr die β -Oxybuttersäure. Die Menge der ausgeschiedenen Acetessigsäure als Aceton bestimmt, überschreitet gewöhnlich nicht mehr als 5–6 g; Werte von 7–10 g sind schon seltene Ausnahmen. Neben diesen relativ geringen Mengen von Aceton finden sich dann aber schon beträchtliche Mengen von β -Oxybuttersäure im Harn: 30 g und mehr. Man kann approximativ annehmen, daß sich im allgemeinen mindestens das Dreifache des auf β -Oxybuttersäure umgerechneten Wertes des Gesamtacetons daneben noch als Oxybuttersäure im Harn findet. Die Relation von Gesamtaceton zu Oxybuttersäure kann aber in weiten Grenzen schwanken, zwischen Werten von 1:2 bis 1:8 (MAGNUS-LEVY, ENGFELDT, LUBLIN u. a.). Die starke Inkonstanz dieses Verhältnisses wird einmal durch die variable Menge des ausgeschiedenen freien Acetons bedingt, zum anderen dadurch, daß ein Teil der β -Oxybuttersäure im Organismus wieder zu Acetessigsäure reduziert wird (BLUM, FRIEDMANN u. MAASE, DAKIN).

Für die klinische Beurteilung ist wichtig zu wissen, daß die GERHARDTSCHE Eisenchloridreaktion im Harn erst auftritt, wenn die Menge des im 24stündigen Harn ausgeschiedenen Gesamtacetons 0,3–0,5 g beträgt. Nach LICHTWITZ² bedarf es zum Auftreten der positiven Reaktion einer Konzentration der Acetessigsäure von 0,025–0,05%. Bei geringeren Konzentrationen als den genannten erscheint die Acetessigsäure zunächst in ihrer Ketoform, die keine Rotfärbung mit Eisenchlorid gibt. Bei stärkerem Anwachsen der Konzentration bildet sich die Enolform, der jene Reaktion zukommt.

Bei starker Acidosis kann der Gehalt des Blutes an Acetonkörpern bis zu mehreren Decigrammen in 100 g Blut ansteigen.

Aceton wird nicht nur mit dem Harn, sondern auch mit der Atemluft ausgeschieden, oft ebensoviel wie durch den Harn oder sogar noch etwas mehr. Es hängt von der Größe der Lungenventilation ab, wieviel von dem freien Aceton des Blutes ausgeatmet wird. Sowohl in den Harn wie in die Atemluft tritt Aceton durch Diffusion über, während die Salze der Acetessigsäure durch aktive Nierentätigkeit in den Harn gelangen (WIDMARK³).

Die Bedingungen für das Auftreten der Acetonkörper sind an anderer Stelle von JOST besprochen worden, ebenso der Mechanismus der antiketogenen Wirkung der Kohlehydrate und anderer Substanzen.

Wird die Ausscheidung der pathologischen Säuren eine ungenügende oder versagen die Regulationsmechanismen des Organismus, die auch bei Anwesenheit größerer Säuremengen im Blut und Geweben die Aufrechterhaltung des Säure-Basengleichgewichts gewährleisten, so kommt es zu einer Säurevergiftung, die seit NAUNYN als diabetische Acidosis bezeichnet wird. Diabetiker mit hochgradiger Acidosis sterben unter eigentümlichen Erscheinungen, die KUSSMAUL⁴ zuerst unter dem Namen des Coma diabeticum beschrieben worden sind. Im wesentlichen handelt es sich dabei, wie schon der Name sagt, um einen Zustand von Bewußtlosigkeit, der Ausdruck einer schweren Vergiftung des Zentralnervensystems ist. Neben einer spezifischen Giftwirkung der im Blute und den Geweben angehäuften Oxybuttersäure ist wohl Hauptursache des Vergiftungsbildes eine irreversible Störung des Säurebasen-Gleichgewichts, die eben durch die Anhäufung der nichtflüchtigen Säuren (Oxybuttersäure, Acetessigsäure) hervorgerufen ist.

Nach der Lehre Naunyns und seiner Schule wurde die diabetische Acidosis als wahre Säurevergiftung angesehen, deren Höhepunkt das Coma diabeticum darstellt. Die Ähnlichkeit der Erscheinungen bei mit Säure vergifteten Tieren sowie die Möglichkeit der Beseitigung des komatösen Zustandes durch Einführung großer Mengen von Alkalien in die Blutbahn bildeten die wichtigsten Stützen dieser Theorie, deren experimentelle und klinische Bearbeitung durch NAUNYN und seine Schüler, eine der glänzendsten Leistungen auf

¹ VAN SLYKE: Ebenda **30**, 289 (1917).

² LICHTWITZ: Klin. Wschr. **1915**, Nr 16.

³ WIDMARK: Biochemie. J. **13**, 430 (1919) u. **14**, 364 (1920).

⁴ KUSSMAUL: Dtsch. Arch. klin. Med. **14**, 1 (1874).

pathologischem Gebiete darstellt. Die NAUNYNSche Lehre ist jetzt dahin abzuändern, daß das Koma nicht ein Säuretod im eigentlichen Sinne des Wortes ist, wohl aber eine mit dem Fortbestand des Lebens nicht mehr vereinbare Minderung der Alkalescenz des Blutes und der Gewebe. Denn selbst stärkste Zunahme der H-Ionenkonzentration im Blute bei komatösen Diabetikern bedingt keinen Verlust der Alkalescenz des Blutes im physikalisch-chemischen Sinne (H. STAUB, ENDRES¹ u. a.).

Neben der Alkaliverarmung spielen offenbar auch Giftwirkungen der Säuren an sich eine Rolle. Nicht nur erweist sich β -Oxybuttersäure giftiger als ihrem Säurewert entspricht, sondern auch ihre Salze sind toxisch (HERTER und WILBUR). Auch die Giftigkeit der als Vorstufe der Ketonensäuren in Betracht kommenden Buttersäure wurde in Tierversuchen festgestellt (EHRMANN, MARX und LÖWY). LYNN TSCHUNN NIEN² gab Kaninchen Buttersäure, Isobuttersäure, β -Oxybuttersäure und Salzsäure in solchen Mengen, daß der Grad der Acidosis im Blute, beurteilt nach dem CO_2 -Gehalt, in allen Fällen ungefähr die gleiche war. Trotz gleichen Grades der Acidosis war die Wirkung der einzelnen Säuren eine sehr verschiedene: nur durch Buttersäure- und β -Oxybuttersäurevergiftung kam es zu deutlichem Koma, nicht aber durch Isobuttersäure und Salzsäure. Auch HARPUDE³ hat kürzlich in Reagensglasversuchen gezeigt, daß β -Oxybuttersäure durch Giftwirkung, unabhängig von ihrer Säurenatur, eine Reihe von Fermenten in ihrer Wirksamkeit hemmt und auch die Zellatmung schädigt. Demnach kommt, entsprechend der schon früher von v. NOORDEN vertretenen Ansicht, nicht die Säureüberladung mit ihren chemisch-physikalischen Folgen allein, sondern auch die Giftigkeit der stets in überwiegender Menge vorhandenen β -Oxybuttersäure als Ursache des diabetischen Komats mit in Betracht. Sowohl die Abnahme des Alkalibestandes als auch die Häufung toxischer Säuren im Organismus bedingen die schweren Störungen im Zentralnervensystem, die schließlich zu tiefer Bewußtlosigkeit führen.

Aber nicht nur die Menge der im Körper befindlichen Säuren, sondern auch die individuelle Widerstandsfähigkeit des Zentralnervensystems ist für den Ausbruch des Komats maßgebend. So gibt es Fälle, wo schon bei geringer Ketonurie sich Koma ausbildet. Ein großer Teil der komatösen Diabetiker kann heute durch Insulin vor dem Tode gerettet werden. Dort wo das nicht mehr gelingt, sind meist komplizierende Erkrankungen, besonders nicht bekämpfbare Schwäche der Kreislauforgane Ursache dieses Mißerfolges.

Naheres über Acidosis, Fettstoffwechsel bei Diabetes, Lipämie usw. siehe JUST: Dieses Handb. dies. Bd. S. 606 ff.

5. Besondere Formen des menschlichen Diabetes.

a) Pluriglanduläre Form des menschlichen Diabetes.

Es ist nicht sicher, ob es Fälle von menschlichem Diabetes gibt, wo die Stoffwechselstörung nicht auf Hypofunktion des pankreatischen Inselapparates beruht, sondern auf Funktionsstörungen anderer Hormondrüsen mit allgemeingeänderter hormonaler Einstellung, wodurch verminderte Wirksamkeit des Pankreashormons bedingt sein könnte. In diesem Sinne haben besonders J. v. JAKSCH⁴ und seine Schule den Begriff des pluriglandulären Diabetes aufgestellt. Dieser soll sich gegenüber der Insulinwirkung refraktär verhalten. Es ist natürlich nicht von

¹ ENDRES: Arch. klin. Med. **146**, 51 (1925).

² LYNN TSCHUNN NIEN: Z. klin. Med. **4**, 151 (1922).

³ HARPUDE: Z. exper. Med. **46**, 768 (1925).

⁴ MAHLER u. PASTERNY: Med. Klin. **1924**, 335.

der Hand zu weisen, daß in besonders gelagerten Fällen Überwiegen von Einflüssen anderer Drüsen (Schilddrüse, Hypophyse, Nebennieren) die Insulinwirkung direkt oder indirekt abschwächen kann; aber Sicheres ist darüber nicht bekannt.

b) Renaler Diabetes des Menschen.

Es gibt Fälle von Diabetes, besonders im jugendlichen Alter, wo Glykosurie besteht, ohne daß der Blutzucker im nüchternen Zustande erhöht ist. Manche Autoren sehen in diesen Fällen eine besondere Abart des Diabetes, die nicht durch Pankreasstörung hervorgerufen ist, sondern auf einer Funktionsstörung der Nieren beruht (KLEMPERER, FRANK¹ u. a.). Ähnlich wie beim Phlorrhizindiabetes sollen diese für Zucker „durchlässiger“ werden, so daß schon bei niedrigem Blutzuckerspiegel Glykosurie auftritt. Auch in der Schwangerschaft wird nicht selten während ihrer ganzen Dauer Glykosurie bei niedrigem Blutzucker beobachtet. Ob diese Schwangerschaftsglykosurie rein renaler Genese ist oder ob sie auf einer Störung des Kohlehydratstoffwechsels beruht, die mit der Gravidität in Zusammenhang steht, ist noch strittig².

¹ FRANK: Arch. f. exper. Path. **72**, 387 (1913) — Verh. d. Kongr. f. inn. Med. **1921**, 260. — Siehe auch C. v. NOORDEN u. ISAAC: Die Zuckerkrankheit **1927**, 67 ff.

² SEITZ: Schwangerschaftstoxikosen. Dieses Handb. **141**, 481.

Der Aufbau der Kohlehydrate in der grünen Pflanze.

Von
H. SCHROEDER
Hohenheim.

Zusammenfassende Darstellungen.

1. *In den Handbüchern der Pflanzenphysiologie.* BENECKE u. JOST: Pflanzenphysiologie **1**, Stoffwechsel (BENECKE) 1924. — ČZAPEK: Biochemie der Pflanze **1**, 2. Aufl. 1913. Nachträge in dem **3.** (letzten) Band 1921.

2. *In folgenden Spezialwerken.* SCHROEDER: Die Hypothesen über die chemischen Vorgänge bei der Kohlensäureassimilation 1917. — WILLSTÄTTER u. STOLL: Untersuchungen über die Assimilation der Kohlensäure 1918. — WURMSER: Recherches sur l'assimilation chlorophyllienne. Paris 1921. (Besonders Literatur über die Photochemie der Assimilation.)

— STILES, W.: Photosynthesis. London 1925. — SPOEHR, H. A.: Photosynthesis. New York 1926. — Methodik bei SCHROEDER II in Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmethoden, Abt. 11, Teil 3. (Diese Werke sind im Text nur mit dem Namen des Verfassers und der Seitenzahl aufgeführt.)

1. Nachdem SACHS (1862, 1864) ein Kohlehydrat (Stärke) als erstes nachweisbares Produkt der Ernährungstätigkeit der grünen Pflanzenorgane erkannt hatte, konnte, da die Abgabe von Sauerstoff und der Verbrauch von Kohlendioxyd schon nahezu hundert Jahre früher entdeckt waren (PRIESTLEY, INGENHOUSZ, SENEBIER, DE SAUSSURE), folgende empirische Gleichung für den Vorgang, den die Botaniker gewöhnlich kurzweg Kohlensäureassimilation oder gar nur Assimilation nennen, aufgestellt werden:



(n ist ein unbekannter Faktor, welcher der Größe des Stärkemoleküls Rechnung tragen soll).

Oder unter der später (6) zu behandelnden Vorstellung, daß der Stärke ein lösliches Kohlehydrat, ein Zucker, vorausgehe, z. B. für Glucose:



Nach der energetischen Seite vervollständigt lautet diese Gleichung:



¹ Ich übernehme diese Calorienzahl von O. WARBURG [Z. physik. Chem. **102**, 235 (1922)], während ich seinerzeit (Naturwiss. **1919**, 977) mit 714,000 cal. gerechnet hatte [WARBURG 1921 mit 69000 cal; Naturwiss. **9**, 354 (1921)]. Der Unterschied zwischen meiner und WARBURGs letzter Zahl dürfte im wesentlichen darauf beruhen, daß WARBURG die Bildungswärme für atomares Kohlendioxyd eingesetzt hat, ich diejenige für gelöstes. Da die Vorgänge der Kohlendioxydbindung u. dgl., welche der Reduktion vorausgehen, unbekannt sind, würde ich, um keinen zu hohen Wert zu bringen, die niederere Zahl.

Es liegt also eine endotherme Reaktion vor, zu welcher das Sonnenlicht die Energie liefert, womit dessen bereits von PRIESTLEY und INGENHOUZ bekannte Notwendigkeit begründet ist.

Diese „Bruttoformeln“ sind durch die Messung des Assimilationsquotienten (das ist das Verhältnis der Gasvolumina gleich dem der Moleküle) insofern bestätigt worden, als dieser Quotient den Wert eins besitzt, wie das die obigen Formulierungen verlangen (WILLSTÄTTER S. 315).

SAPOSCHNIKOFF (s. SCHROEDER S. 54) vermählte Übereinstimmung zwischen der aus dem Kohlendioxydverbrauch berechneten Kohlehydratmenge und der analytisch gefundenen. Sein daraus gezogener Schluß auf direkte Bildung nicht zu den Kohlehydraten gehöriger Assimilationsprodukte geht zu weit, da er sowohl die Möglichkeit nachträglicher Umsetzungen übersieht, als auch die einer Bildung von solchen Kohlehydraten, die im Analysengang nicht berücksichtigt worden sind. Behauptet doch KÖRÖSZY¹ in einer allerdings nachzuprüfenden Arbeit, daß nur 10% der Assimilate als Stärke und Zucker erscheinen, der Rest sei vielleicht ein celluloseartiger Körper. Überhaupt muß es auffallen, daß die assimilatorische Leistung, berechnet aus der Trockengewichtszunahme (SACHS, Blatthälftenmethode²), durchgängig höher gefunden wurde, als die durch Messung des Kohlendioxydverbrauches festgestellte³, wenn schon die Fehlergrenze des ersten Verfahrens recht weit ist. Doch hat vor einigen Jahren BOSE⁴ bei kurzen Beobachtungsfristen Übereinstimmung zwischen der aus der Menge des entwickelten Sauerstoffs als Stärke und Zucker berechneten Gewichtszunahme und der wirklich durch Wägung gefundenen. Vor kurzem sind KOSTYTSCHEW, BAZYRINA und WASSILIEFF⁵ zum gleichen Ergebnis gelangt. Sie erblicken die Ursache für die Unstimmigkeit der älteren Versuche darin, daß die Geschwindigkeit des Luftstromes beim Arbeiten mit dem atmosphärischen Kohlendioxyd Partiärdruck im Verhältnis zur verwendeten Blattfläche und zum Volum des Blattbehälters zu gering war.

Einige Forscher (WILLSTÄTTER S. 315) haben aus dem Wert des Assimilationsquotienten nicht nur auf die Gültigkeit der oben gebrachten Endformeln geschlossen, sondern darüber hinaus das Auftreten gewisser hypothetischer Zwischenprodukte anderer Oxydationsstufe als die Kohlehydrate abgelehnt. Das letztere ist nur unter der Voraussetzung zulässig, daß der Gehalt an derartigen Zwischenprodukten während des Beobachtungsintervalles in einem Ausmaße sich ändert, das eine nachweisbare Verschiebung des Wertes des Assimilationsquotienten bewirkt. Ich zweifle daran, ob diese Forderung bis heute erfüllt worden ist, obwohl WILLSTÄTTER und STOLL sich bemüht haben, durch Beobachtung bei gesteigerter Assimilation ihr nachzukommen⁶.

2. Die Kohlendioxydverarbeitung im Sinne der gegebenen Gleichungen hat sich bis heute nicht ohne Mitwirkung der lebenden Pflanze bewerkstelligen lassen, wenigstens nicht für eine Arbeitsweise, die mit den Hilfsmitteln der Pflanze auszukommen sich bestrebt. Und doch ist gerade diese Forderung entscheidend, wenn aus Umsetzungen in vitro auf die Vorgänge im Pflanzenkörper geschlossen werden soll (SCHROEDER S. 88 und 104). Darum ist es im Interesse der Physiologie zu begrüßen, wenn nunmehr Vertreter der reinen Chemie auf dem Boden dieser Erkenntnis⁷ sich in dieser Richtung bestätigen.

¹ KÖRÖSZY: Hoppe-Seylers Z. **86**, 368 (1913). ² SCHROEDER: II, 709.

³ Siehe BOYSEN-JENSEN: Bot. Tidskrift **36**, 240 (1918).

⁴ BOSE, JAGADIS CHUNDER: The Physiology of Photosynthesis London **1924**, 211.

⁵ KOSTYTSCHEW, BAZYRINA u. WASSILIEFF: Biochem. Z. **184**, 79 (1927).

⁶ SCHROEDER: Bot. Ber. **36**, (16) (1919).

⁷ Vgl. HARRIES: Chem. Ber. **54**, Abt. A, 9 (1921).

Wertvoll ist der Erfolg MOLISCH¹, dem es gelungen ist, mit in Wasser aufgeschlemmtem Gereibsel aus toten, bei Temperaturen von 30° bis zu 75° getrockneten Blättern bei Belichtung Sauerstoffentbindung festzustellen (Leucht-bakterienmethode) und somit die Mitwirkung der lebenden Pflanze auszuschließen. Dagegen sind die Angaben über Kohlendioxydreduktion bzw. Sauerstoffbildung mit Chlorophylllösungen bis heute, wie schon seit vielen Jahren, umstritten.

Innerhalb der lebenden Pflanze vollzieht sich die Kohlendioxydverarbeitung in den Chloroplasten², bei den höheren Pflanzen durchweg scheibenförmigen Gebilden mit einem Durchmesser von 5–10 μ , bestehend aus einer plasmatischen Grundsubstanz, die mit den Farbstoffen irgendwie durchtränkt ist. Denn das erste streng lokalisiert nachweisbare Produkt (eben die Stärke) tritt im Innern der Chloroplasten auf (SACHS), und der Sauerstoff wird an ihnen entbunden (ENGELMANN mit aeroben, beweglichen Bakterien). Man hat sie als Reduktionsorte bezeichnet (MOLISCH) und sie zugleich als die Organe anzusehen, in welchen der Aufbau sich vollzieht. Wenn neuerdings WURMSER im Hinblick auf die Empfindlichkeit des isolierten Chlorophylls (Blattfarbstoffes) gegen Sauerstoff bei Belichtung und auf dessen Beständigkeit in der Pflanze glaubt die Sauerstoffentbindung in das farblose Plasma verlegen zu sollen, so überschätzt er die Tragweite von Reagensglasversuchen. Denn gegenüber den eben erwähnten Beobachtungen an lebenden Pflanzen bedarf es einer anderen Begründung, um ein derartiges Verhalten auch nur wahrscheinlich zu machen, zumal die Akten über den Zustand des Chlorophylls in dem lebenden Chloroplasten noch nicht abgeschlossen sind. (WILLSTÄTTER und STOLL (S. 271) sagen, eine wässrige kolloide Lösung komme dem Zustand des Pigments im Chloroplasten am nächsten. Später äußert sich WILLSTÄTTER dahin, daß das Chlorophyll nicht frei, molekular gelöst, vorkomme, sondern wenigstens seine Hauptmenge befinde sich in einem Absorptionszustand (an Eiweiß), der das Löslichkeitsverhalten entstelle. Dies stimmt im wesentlichen mit WARBURG'S Vorstellung überein. K. STERN hingegen tritt für echte Lösung in lipoider Phase ein. NOACK in einer zwischen WILLSTÄTTER und STERN vermittelnden Auffassung denkt an eine echte Lösung des an Eiweiß gebundenen Farbstoffes. LUBIMENKO, der gleichfalls Bindung an Proteine annimmt, sieht eine weitgehende Veränderung bei der Extraktion vor³).

Die Chloroplasten liegen eingebettet im Protoplasma der Zelle: das zu verarbeitende Kohlendioxyd hat also aus der Außenluft zu diesen zu gelangen. Bei dem Laubblatt, dem Assimilationsorgan der höheren Pflanze, erfolgt der Eintritt in das Blattinnere durch die Spaltöffnungen, danach Weiterbewegung in den gaserfüllten Intercellularen bis zur Außenfläche der Wände der chloroplastenführenden Zellen⁴. An diesen Stellen vollzieht sich die Lösung, und das gelöste Kohlendioxyd gelangt durch Zellwand und Plasma zum Chloroplasten. Der ganze Vorgang gilt als eine Diffusionsbewegung, zuerst Gasdiffusion, dann Hydrodiffusion. Es muß darum auf dem ganzen Wege von der Außenluft bis zum Chloroplasten ein Konzentrationsgefälle für Kohlendioxyd bestehen, und da dieses in der Außenluft in geringer Dichte vorhanden ist, im großen Durchschnitt 0,03% Vol.⁵, wird es verständlich, daß die Konzentration an den Chloroplasten nur klein sein kann, sofern nicht Einrichtungen ausgebildet sind, sie zu

¹ MOLISCH: Z. Bot. 17, 577 (1925).

² Daneben sind andere Umsetzungen in den Chloroplasten anzunehmen. Vgl. ULLRICH: Z. Bot. 16, 513 (1924) und die dort angeführte Literatur.

³ WILLSTÄTTER: Chem. Ber. 35, 3604 (1922). — STERN: Bot. Ber. 38, 28 (1920). — LUBIMENKO: Ref. Chem. Zbl. 1921 III, 1036. — NOACK: Biochem. Z. 183, 135 (1927). — Allgemeine Literatur bei SCHROEDER: S. 149.

⁴ STILES: S. 61. — SPOEHR: S. 62.

⁵ Über Schwankungen vgl. LUNDEGARTH: Kreislauf der Kohlensäure, Jena 1924.

steigern. Solche dürften aber bestehen, wenigstens konnten WILLSTÄTTER und STOLL (S. 172) feststellen, daß ein Laubblatt größere Mengen Kohlendioxyd absorbiert, als das seinem Wassergehalt bei Annahme eines einfachen Lösungsvorganges entspricht. Die Überschreitung ist erheblich, nach WILLSTÄTTER und STOLL werden unter natürlichen Bedingungen mehr als das Zwölfwache des Wasserwertes aufgenommen. SPOEHR und MAC GEE¹ geben das Zehnfache an und suchen es durch selektive Extraktionsversuche wahrscheinlich zu machen, daß Proteine mittels der Carbinosäurereaktion als Anlagerungskörper fungieren². Da nicht der gesamte Wassergehalt des Blattes als Ort der Anlagerungsverbindung in Betracht kommt, wird man lokal mit einer noch stärkeren Konzentrationssteigerung rechnen dürfen. Durch diese Einrichtung wird aber nicht nur die Konzentration um die oder in den Chloroplasten erhöht, sondern zugleich durch Vermehrung des Gefälles die Zufuhr zu diesen lebhafter.

Die Versorgung auf Grund einer Diffusionsbewegung hat außerdem zur Folge, daß je weiter ein Chloroplast von der Eintrittspforte des Kohlendioxyds abliegt, um so schwächer die Konzentration dieses Stoffes an ihm sein wird. Einrichtungen, diese Unterschiede zu mildern, dürften vorhanden sein (z. B. ungleiche Dicke der Zellwände). Einen vollständigen Ausgleich werden sie nicht herbeiführen, das gilt auch für die erwähnte Einrichtung zum Binden von Kohlendioxyd, wenigstens solange der Bedingungskomplex derartig ist, daß eine Vermehrung des Kohlendioxydpartiärdruckes der Außenluft die assimilatorische Leistung zu steigern vermag³.

Der Bau des Laubblattes bewirkt also, daß ein physikalisches Geschehen unter Umständen die Geschwindigkeit des Vorganges beeinflussen kann und daß bei Wechsel der Konstellation mit einem Zeitfaktor für die Übergangsperiode zu rechnen ist.

Verwendung submerser Assimilationsorgane kann demnach im Sinne einer Vereinfachung eine methodische Verbesserung bedeuten. Doch spielen bei diesen Diffusionsvorgänge gleichfalls mit, denn die Zellwand muß durchwandert werden. Dazu kommt, wenn nicht energische Wasserbewegung statthat, die langsame Hydrodiffusion im Außenmedium, die bei Schleimüberzügen eine starke Erschwerung bringen muß. Doch wird hier ein Ausgleich geschaffen werden, da diese Schleimhüllen stets eine üppige Bakterienflora tragen, welche durch ihre Atemtätigkeit der Alge Kohlendioxyd liefert und im Austausch dafür Sauerstoff von dieser empfängt, so daß die Alge eher während der Nacht Sauerstoffmangel leiden dürfte⁴.

O. WARBURG⁵ hat nach dem Vorgang von NERNST⁶ die Höhe des Temperaturkoeffizienten benutzt, um das Fehlen einer Beeinflussung durch Diffusion festzustellen, sowie dieser größer ist, als der für die Diffusion gültige, kann diese nicht vorher begrenzend gewirkt haben.

3. Die danach für den Ablauf des Assimilationsprozesses als notwendig erkannten Faktoren lassen sich in innere und äußere gliedern. Zu diesen gehören als eigentümliche Kohlendioxyd und Wasser als materielle Rohstoffe, Licht als Energiequelle, von den allgemeinen, für jeden Lebensprozeß unentbehrlichen, sei hier nur die Temperatur genannt. Die inneren Faktoren sind mit den Chloroplastenfarbstoffen nicht erschöpft, daneben wird man im Hinblick

¹ SPOEHR u. MAC GEE: Ref. Chem. Zbl. **1924 II**, 992.

² Vgl. SIEGFRIED: Hoppe-Seylers Z. **44**, 85 (1905).

³ SCHROEDER: Flora (Jena) **117**, 270 (1924). — Kritik von ROMELL: Ebenda **121**, 125 (1927).

⁴ SCHROEDER: Bot. Ber. **39**, (6) (1921). ⁵ WARBURG: Biochem. Z. **100**, 255 (1919).

⁶ NERNST: Z. physik. Chem. **47**, 52 (1904).

auf die Mißerfolge der Versuche mit Chlorophylllösungen wenigstens einen weiteren für notwendig halten. Pflanzenphysiologen dachten schon länger an einen plasmatischen Faktor (PFEFFER, EWART). WILLSTÄTTER und STOLL versuchen diesen als enzymatische Komponente schärfer zu präzisieren. MOLISCH hat sich dem auf Grund seiner vorne erwähnten Versuche mit abgetöteten Blättern angeschlossen. O. WARBURG¹ hat eine capillarchemische Struktur im Auge. Letztere dürfte wieder ein eigenes Glied sein.

Als Chloroplastenfarbstoffe finden sich zwei grüne, Chlorophyll a und b, und zwei gelbe, Karoten und Xanthophyll. Die grünen werden die wichtigeren sein, die gelben, die ohne jene vorkommen, sind allein zur Assimilation nicht genügend.

Für die chemische Konstitution dieser Stoffe haben WILLSTÄTTER und STOLL² Formeln entwickelt, durch welche ungeachtet sie manches Hypothetische enthalten, die Konstitution dieser Farbstoffe, insbesondere die der Chlorophylle, im wesentlichen für aufgeklärt gilt. KÜSTER³ hat, wie mir scheint mit guter Begründung, gewisse Abänderungsvorschläge gemacht.

Leider hat dieses Aufhellen der chemischen Konstitution der Chlorophylle keine Entscheidung über ihre Rolle beim Assimilationsprozeß gebracht. Selbst die seitdem aufgestellten Hypothesen machen von derselben, wenn überhaupt, so nur in der Weise Gebrauch, daß sie das Magnesium als Anlagerungskomponente ansehen.

Von positiven Ergebnissen seien hier die folgenden von WILLSTÄTTER und STOLL (S. 1 und 41) genannt. Erstens die Menge der Blattfarbstoffe nimmt während der Assimilationstätigkeit nicht ab, und zweitens ihr gegenseitiges Mengenverhältnis wird während derselben nicht verändert.

Da Verwendung von Kohlendioxyd zum Aufbau organischer Substanz ohne Gegenwart der Chloroplastenfarbstoffe bei Nitrit und Nitrat bildenden Bakterien statthat, bei diesen indes nicht an Belichtung gebunden ist, sondern unter Verwendung chemischer Energie geschieht, dürfte der Schluß, daß die Farbstoffe irgendwie bei der Übertragung der strahlenden Energie eine Rolle spielen, berechtigt sein⁴, wofür der Farbstoffcharakter der genannten Stoffe eine gewisse Stütze liefert.

4. Ein tieferer Einblick in die Vorgänge bei der Assimilation wurde auf zwei Wegen angestrebt, erstens durch das Studium des Gasumsatzes der lebenden Pflanze unter systematischem Variieren der Außenbedingungen, und zweitens durch Untersuchung der Vorgänge im Innern der assimilierenden Zelle, wobei oft sehr schwer zu deutende Augenblicksbilder erhalten werden, da es nötig ist, zwecks Analyse das Objekt zu zerstören. Das erstere Verfahren hat bis jetzt größere Erfolge, eine befriedigende Aufklärung über den gesamten Ablauf des Prozesses wird aber ohne Zuziehen des zweiten nicht möglich sein.

Bei der zuerstgenannten Arbeitsweise zeigte sich, daß die Intensität des Gasumsatzes, aus methodischen Gründen wurde häufiger der Kohlendioxydverbrauch gemessen, von extremen Verhältnissen abgesehen, mit Zunahme der Stärke eines Außenfaktors steigt. BLACKMAN⁵ lenkte vor einiger Zeit die Aufmerksamkeit auf die Tatsache, daß diese Steigerung durch Vermehren eines Faktors früher oder später, vor dem Erreichen eines schädigenden Grades, ihre Grenze finden kann und daß es alsdann des Verstärkens eines anderen Faktors

¹ WARBURG: Naturwiss. 9, 354 (1921) — Z. physik. Chem. 102, 248 (1922).

² WILLSTÄTTER u. STOLL: Untersuchungen über Chlorophyll. Berlin 1913.

³ KÜSTER: Hoppe-Seylers Z. 110, 116 (1920).

⁴ Vgl. WO. OSTWALD: Kolloid-Z. 33, 356 (1923).

⁵ Literatur bei BENECKE: S. 216, WURMSER: S. 66, STILES: S. 74, SPOEHR: S. 95.

bedarf, um weitere Zunahme zu erzielen. In Erweiterung von LIEBIGS Minimumgesetz erklärte er dies durch die Vorstellung, daß jeweils ein Faktor, der in relativ schwächstem Ausmaß geboten sei, die Ergiebigkeit des Umsatzes nach oben begrenze. Nur seine Steigerung erhöhe die Leistung, die übrigen hätten bei ihrer Stärke ohnehin eine lebhafte Tätigkeit gestattet. Durch die fortgesetzte Erhöhung des einen Faktors könne schließlich erreicht werden, daß nicht mehr dieser, sondern ein anderer, nun ins relative Minimum getretener Faktor begrenze, dieser müsse erst wieder vermehrt werden, damit die weitere Steigerung des ersten Erfolg habe.

BLACKMANS Lehre wird umstritten. Sicher ist, daß der von ihm geforderte scharfe Knick der Leistungskurve nicht besteht¹, sondern daß der aufsteigende und der horizontale Ast der Kurve allmählich ineinander übergehen. Dagegen steht ebenso fest, daß die Abflachung eintritt, daß sie durch Verstärken eines anderen Außenfaktors verschoben werden kann, sowie daß unterhalb derselben ein regelmäßiges Wachsen der Leistung mit dem Verstärken des begrenzenden Faktors verbunden ist².

Diese Ergebnisse lassen einen Schluß auf die Komplikation des inneren Vorganges zu, der in mehrere Teilreaktionen zerfällt. WILLSTÄTT und STOLL (S. 41) erkannten ferner die Unabhängigkeit der Leistung von dem Chlorophyllgehalt. Für 1 Molekül Chlorophyll wurden z. B. bei *Sambucus nigra* (Hollunder) von normal grünen Blättern 135 und von Blättern der Varietät *aurea* 2463 Moleküle Kohlendioxyd in der Stunde zerlegt. Der Farbstoff war also im ersten Falle nicht „begrenzend“. Im weiteren Verfolg dieser Beobachtung entdeckten die Genannten, daß bei chlorophyllarmen Spielarten bei sonst gleichen Bedingungen noch bei Lichtintensitäten ein Verstärken der Belichtung eine Umsatzsteigerung zur Folge hatte, für welche bei chlorophyllreichen die Temperatur die Rolle des Begrenzers spielte. Sie schließen daraus auf die Beteiligung einer enzymatischen Komponente, deren Leistung von der Temperatur beherrscht werde, während die der Farbstoffe von der Belichtungsintensität abhängen. Je nach dem Mengenverhältnis von Enzym und Farbstoff im Blatt trete also bei gleicher Außenkonstellation der eine oder der andere der beiden Faktoren, Lichtintensität oder Temperatur, als „Begrenzer“ auf.

Wertvolle Aufschlüsse sind den Arbeiten WARBURGS³ zu verdanken. Für den Einfluß wechselnder Stärke der Außenfaktoren erhielt er den oben charakterisierten Verlauf der Kurven mit stetigem Übergang vom aufsteigenden zum horizontalen Ast. Beim Studium der Wirkung eines Wechsels zwischen Hell und Dunkel fand WARBURG für zahlreiche kurzdauernde Perioden (15 Sekunden bis herab zu 0.0038 Sekunden Licht und Dunkelperioden jeweils gleichlang), bei hohen Lichtintensitäten, bezogen auf gleiche Belichtungsdauer, Steigerung der Leistung bis zu 96%, bei schwachem Licht keine Zunahme. Bei wenigen längeren Perioden (Dunkelzeit 1—4 und 5 Minuten) war wiederum bei schwachem Licht kein Unterschied gegen kontinuierliche Beleuchtung festzustellen. Bei intensiver Belichtung hingegen war die Leistung um 65% und mehr herabgesetzt, woraus auf eine Induktionsperiode geschlossen wird. Nach Angaben WURMSERS (S. 68, BENECKE S. 193 Anmerk.) haben OSTERHOUT und HAAS bereits 1918 ein Ansteigen der Assimilationsgeschwindigkeit vom Beginn der Belichtung beobachtet, das bei einer bestimmten konstanten Höhe sein Ende findet und mit der Existenz von Zwischenreaktionen interpretiert wird. Vor

¹ Literatur bei HARDER: Jb. Bot. **60**, 531 (1921) und bei BENECKE.

² Vgl. WARBURG: Biochem. Z. **100**, 258 (1919). — YABUSOE: Ebenda **152**, 498 (1924).

³ WARBURG: Naturwiss. **9**, 354 (1921) und die dort angef. Arbeiten.

wenigen Jahren erschien ein Buch von JAGADIS CHUNDER BOSE¹, in welchem über sehr ausgedehnte Versuchsserien berichtet wird, die nach der bekannten von BOSE in einer, man ist fast versucht zu sagen, raffinierten Weise vervollkommenen Blasenählmethode angestellt sind. Er bringt u. a. einen Beitrag zur vorliegenden Frage, wofür ich aus seinen Zahlen die folgende Tabelle zusammenstelle:

Dauer der Dunkelperiode	0	1	2	3	5	7	10	15	20 Sek.
Assimilationsleistung	100	121	108	96	80	70	63	79	88

BOSE hat also bei ganz kurzen Perioden Steigerung, dann mit wachsender Periodenlänge zunehmendes Sinken, schließlich langsames Ansteigen. Er legt auf letzteres besonderen Wert und nennt dies das Experimentum crucis für die Theorie „of photic stress and resulting molecular strain“.

Der Einfluß von Narkotieis und anderen Stoffen auf die Assimilation ist öfter untersucht worden. WARBURG verfuhr planmäßiger als seine Vorgänger und konnte zeigen, daß oberflächenaktive Stoffe eine Hemmung bewirken, die bei gleicher Konzentration des Agens der Absorptionskonstante proportional ist. Er schließt daraus auf die Beteiligung einer Oberflächenreaktion. Da Blausäure starker wirkt, als das dieser Regel entspricht, nimmt er außerdem eine Schwermetall- (Eisen-) Katalyse an einer Oberfläche an.

Des weiteren hat WARBURG erkannt, daß die Blausäure die temperaturempfindliche, von ihm BLACKMANSche genannte Teilreaktion lähmt, und letztthin, daß die Hydroperoxydzerlegung² durch grüne Algen (*Chlorella*) in übereinstimmender Weise durch Blausäure und einige andere Narkotica (Urethane) beeinflusst werde. Er schließt sich darum unter Aufgeben seiner früheren Hypothese über Bildung eines Acceptors dem Gedanken WILLSTÄTTERS an, daß ein Peroxyd entstehe und daß dieses, eben in der BLACKMANSchen Reaktion, unter Bildung von freiem Sauerstoff zerfalle.

Da es nicht meine Absicht ist, an dieser Stelle weiter auf Hypothesen einzugehen, verweise ich für diese auf die angeführten Arbeiten.

5. Für die Ausnutzung der absorbierten Lichtenergie findet WARBURG⁴ Werte von 60–70%, also sehr viel höhere als ältere Untersucher. Nach einem Referat im Botanischen Centralblatt⁵ hat WURMSER jüngst ähnlich hohe Werte wie WARBURG. BOSE hingegen gibt wieder nur 6–7% an.

Diese Unterschiede sind nicht nur methodisch verursacht. Die Höhe der Ausnutzung ist keine konstante Größe. WARBURG konnte zeigen, daß die Beleuchtungsintensität bei der Züchtung seiner Alge den Ausnutzungsfaktor beeinflusst. Das wäre also für die Assimilation selbst eine Wirkung der durch die Züchtung geschaffenen Innenfaktoren. Desgleichen wird die Ausnutzungsgröße von den Außenumständen abhängen. Der beste Effekt wird bei niedriger Lichtintensität oder genauer, in BLACKMANS Terminologie ausgedrückt, dann erzielt werden, wenn das Licht, soweit als das möglich ist, begrenzt. Begrenzt ein anderer Faktor, so wird weniger von dem absorbierten Licht zur Assimilationsarbeit verwendet werden.

Es hat darum keinen Sinn, von der Ausnutzungshöhe schlechtweg zu sprechen, sondern nur von der eines bestimmten, in bekannter Weise vorbehandelten Objektes. Von den Ausnutzungsfaktoren interessieren dann vor allem der

¹ BOSE: angef. auf S. 596. ² Vgl. LAKON: Bot. Ber. **40**, 17 (1922).

³ WARBURG u. UYESUGI: Biochem. Z. **146**, 484 (1924).

⁴ WARBURG u. NEGELEIN: Z. physik. Chem. **102**, 235 (1922).

⁵ WURMSER: Bot. Zbl. **146**, 276 (1924).

größtmögliche und weiter der einer an ihrem Standort erwachsenen Pflanze unter natürlichen Außenbedingungen. WARBURG ging auf die Messung des ersten aus.

Beim Vergleich verschiedener Spektralbezirke findet WARBURG¹ die beste Ausnützung im Rot. Der Bruch ^{cal. nutzbar} ^{cal. absorbiert} hat bei einer Wellenlänge von 660 $\mu\mu$ den Wert 59, bei 578 $\mu\mu$ 53,5, bei 436 $\mu\mu$ 33,8. Grün (546 $\mu\mu$) ordnet sich dieser Reihe ein, obwohl der Wert 44,4 mit einer Fehlerweite von 10% behaftet ist. WURMSER² hingegen gibt an, daß das kaum absorbierte Grün die günstigsten Ausbeuten liefere, Rot die schwächsten. Doch ist er der Ansicht, daß tatsächlich die Ausnützbarkeit für alle Wellenlängen praktisch die gleiche sei, nämlich 70–80%.

Ohne in die Betrachtung von Hypothesen einzutreten, darf man aus den mitgeteilten Erfahrungen schließen, daß die Verarbeitung des freien Kohlendioxyds der Atmosphäre in einer Reihe von ineinandergreifenden Reaktionen geschieht und daß primäre und Folgereaktionen zu unterscheiden sind, wie das in neueren Arbeiten mehrfach ausgesprochen wurde.

Letztthin ist die Quantentheorie auf das Problem angewandt worden, und die Tatsache, daß mehr als ein Energiequant zur Reduktion eines Moleküls Kohlendioxyds auf die Stufe der Kohlehydrate notwendig ist, hat zur Folgerung geführt, die primäre Lichtwirkung greife das Kohlendioxydmolekül überhaupt nicht an. Darüber sind die aufgeführten Arbeiten von WARBURG³ und die von WEIGERT⁴ anzusehen. Letzterer läßt bei seinem Schema, das übrigens die von BACH⁵ bestrittenen Angaben THUNBERGS benutzt, einen Teil der Energie durch Oxydation früher gebildeter Kohlehydrate gedeckt werden.

6. Die bisher besprochene Arbeitsrichtung schloß vornehmlich auf die Reduktion, bei der analytischen Methode der Untersuchung der Vorgänge im Zellinnern tritt die Betrachtung des Aufbaues in den Vordergrund. Die erzielten Resultate sind, bezogen auf das angestrebte Endziel, als dürftig zu bezeichnen. Im Hinblick auf die bestehenden Schwierigkeiten ist das nicht erstaunlich. Denn bei der mikrochemischen Analyse, etwa eines Blattes, erhält man neben den in die Reihe der Kohlensäureassimilationsprodukte gehörigen Stoffen solche anderer Aufbauprozesse, solche der Abbaureihen, Wanderungsstoffe, Reservestoffe u. a. Die mikroskopischen chemischen Reaktionen hingegen sind nicht quantitativ, verlangen weiter meist eine relativ hohe Konzentration der nachzuweisenden Substanz⁶ und abgesehen von der Jodstärkereaktion, verfügen wir über keine, die einen streng lokalisierten Nachweis gestattet, der ohnehin bei gelösten Stoffen sowie das Reagens die Struktur angreift (Trennungswände durchlässig macht oder beseitigt) oder das Leben zerstört, unmöglich ist, schließlich, wenn anderweitige, im Chloroplasten ablaufende Vorgänge in Frage kommen, nichts hilft.

Wie eingangs mitgeteilt, läßt sich bei vielen Pflanzen im Innern der Chloroplasten nach kurzer Assimilationsdauer Stärke nachweisen, indes nicht bei allen, bei anderen steigt der Zuckergehalt. Man hat danach Stärke und Zuckerblätter unterschieden. Eine scharfe Grenze besteht nicht, es gibt Spezies mit stärkereichen, solche mit stärkearmen Blättern, und schließlich solche, welche, abgesehen von den Schließzellen der Spaltöffnungen, keine Stärke in ihren Chloro-

¹ WARBURG: Z. physik. Chem. **106**, 191 (1923).

² WURMSER: S. 110, SPOEHR: S. 336.

³ Die Vorstellung einer Acceptorbildung ist von WARBURG wieder verlassen worden. Siehe Schluß des vorausgehenden Paragraphen.

⁴ WEIGERT: Z. physik. Chem. **106**, 313 (1923).

⁵ BACH u. MONOSSON: Chem. Ber. **57**, 735 (1924).

⁶ BRUNSWICK: Naturwiss. **11**, 1111 (1923).

plasten führen. Daraus und aus chemischen Gründen hat man geschlossen, daß in allen Fällen die Bildung eines löslichen Kohlehydrats, eines Zuckers, der Starkebildung vorausgehe. Dieser Schluß wurde dadurch bestätigt, daß es gelang, im Dunkeln durch Zuckerzufuhr Starkebildung in den Chloroplasten zu bewirken und daß, von vereinzelt widerstrebenden Ausnahmefällen abgesehen, bei Zuckerblättern der gleiche Erfolg möglich war. Im Anschluß an diese Beobachtungen wurde die sog. Grenzkonzentrationshypothese aufgestellt, die annimmt, daß die Starkebildung erst einsetze, wenn die Konzentration des Primärzuckers eine bestimmte artspezifisch verschiedene Höhe erreicht habe. Ausgehend von der Erfahrung, daß bei niedriger Außentemperatur in wintergrünen Blättern die Stärke schwindet, konnte CZAPEK¹ nachweisen, daß es bei niedriger Temperatur höherer Zuckerkonzentration im Außenmedium bedarf, um Starkebildung zu erzielen, als bei hoher.

Die zuerst recht erleuchtende Grenzkonzentrationshypothese bietet mancherlei Schwierigkeiten, so die Frage nach dem „Organ“, innerhalb dessen die Grenzkonzentration anzunehmen ist. Gegen die Vorstellung, es sei die ganze assimilierende Zelle, spricht die Tatsache, daß die Stärke schon wenige Minuten nach Eintritt der Belichtung nachgewiesen werden konnte. Beschränkt man sich auf den Chloroplasten, so müßte eine semipermeable Hülle um diesen angenommen werden oder gänzlich abweichende Gedankengänge eingeführt werden, wie nicht-wässrige Phase, Oberflächenwirkungen, denen beiden die Eigenschaften der Zuckerarten nicht günstig sind, was dann weitere Hilfsvorstellungen, Bindung oder derartiges notwendig machte. Eine Steigerung des osmotischen Druckes der Zelle konnte als der Starkebildung vorausgehend, weder von BENECKE² noch von mir³ festgestellt werden, ich fand sogar bei *Zygnema* nach sehr langem Verdunkeln Starkebildung bei osmotischen Grenzdrücken, die niedriger lagen als diejenigen, welche zu Beginn der Dunkelperiode und beim Schwinden der letzten Stärkekörner gemessen wurden. Doch waren die Zellen alsdann nicht mehr normal, was zur Vorsicht mahnt⁴.

Die folgenden Beobachtungen sprechen deutlicher dafür, daß, wenn man sich auf den Boden der Grenzkonzentrationshypothese stellt, deren Fassungsraum durch den Chloroplasten (oder enger Pyrenoid) begrenzt sei. Ich konnte bei partieller Belichtung einer *Spirogyra*-zelle, noch besser bei *Zygnema*, feststellen, daß das Auftreten von Stärke sich im wesentlichen auf den bestrahlten Bezirk beschränke, im wesentlichen denn eine scharfe Abgrenzung der Lichtregion war leider nicht möglich. Es bleibt damit der Einwand, die an der Grenze gebildete Stärke sei nicht autochton, sondern aus zugeströmtem Zucker entstanden, und die geringe Geschwindigkeit der Diffusion verhindere deren Auftreten in entfernteren Teilen. Darum halte ich den Befund von MAIGE⁵ für wichtig, der angibt, es komme innerhalb einer Zelle bei verschiedenen Chromatophoren Stärkeschwind und Stärkezunahme nebeneinander vor. Bestätigt sich dies, die Originalarbeit ist mir unzugänglich und das Referat, aus dem ich schöpfe, kurz, so wäre der Beweis geführt, daß die einzelnen Chloroplasten einer Zelle bezüglich ihres Stärkehaushaltes unabhängig voneinander sind.

Denn diese Erfahrungen lassen sich sinngemäß auf die von verschiedener Seite vertretene dynamische Auffassung anwenden, nach welcher Stärkeauf-

¹ CZAPEK: Bot. Ber. 19, 120 (1901). ² BENECKE: Z. Bot. 13, 436 (1921).

³ Diese und die im folgenden angeführten Versuche sind noch nicht abschließend veröffentlicht. Eine Notiz findet sich in Bot. Ber. 39, (6) (1921). (Bericht über einen gehaltenen Vortrag.)

⁴ Siehe dazu LODE: Bot. Archiv 8, 461 (1924).

⁵ MAIGE: Ref. Bot. Zbl. 146, 277 (1924).

und -abbau dauernd nebeneinander ablaufen, nur mit dem Überwiegen bald des einen und bald des anderen, wobei an das Auftreten löslicher Stärke, für das DAVIS eintritt, gedacht werden könnte.

Wie dem nun sei, das gegenseitige Mengenverhältnis von Stärke und den verschiedenen Zuckern ist mit Außen- und Innenbedingungen wandelbar. Tiefe Temperaturen bringen Abnahme des Stärkegehaltes, ebenso gewöhnlich Narkotica, wirksam erwies sich endlich starker Rückgang des Wassergehaltes¹. Im welkenden Blatt schwand die Stärke weit rascher als im frischgehaltenen, wogegen in jenem die Menge des Rohrzuckers zunahm. Die Unkenntnis dieser Wirkung einer Abnahme des Wasserhaushaltes macht die Schlüsse aus mancher sorgfältigen älteren Arbeit wertlos.

Für eine Verschiebung des Gleichgewichts (der Grenzkonzentration) beim Wechsel zwischen Hell und Dunkel, die das zuweilen so ungemein rasche Auftreten der Stärke beim Belichten erklären vermöchte, fehlt jeglicher Anhalt. Im kohlendioxidf freien Raum unterblieb im Hellen die Stärkebildung, und die einzelnen Fälle, in welchen Stärke lokal in kleinen Mengen auftrat, lassen sich durch eine auf einzelne Stellen beschränkte Rückassimilation der Atmungskohlensäure oder durch Erscheinungen, wie sie von Fettpflanzen bekannt sind, ungezwungen verstehen. Bei Fontinalis, bei dem ich Stärkebildung bereits nach wenigen Minuten während der Belichtung beobachtete, konnte ich mit der Hämoglobinemethode nachweisen, daß Sauerstoffausscheidung dem Auftreten der Stärke stets vorausging. Desgleichen unterblieb bei Zygnefäden in einer Lösung von Magnesia usta im Hellen die Stärkebildung, obwohl die Zellen, wie sich nach Rückversetzung in Wasser zeigte, assimilationstüchtig waren. Die in ausgekochtem Wasser beobachtete Stärkebildung, die mich zuerst an eine Verschiebung des Gleichgewichts denken ließ, war also mit der Verarbeitung von Kohlendioxyd zu erklären, das die Atmung anhaftender Mikroorganismen geliefert hatten.

Glaubt man an das Vorausgehen eines Zuckers, so liegt der Gedanke an Glucose, das Endprodukt des Stärkeabbaues, am nächsten. Die Bemühungen, diesen Gedanken experimentell zu verifizieren, haben bislang kein unzweifelhaftes Resultat ergeben, wofür neben technisch-analytischen Schwierigkeiten, die Tatsache anzuziehen wäre, daß die Untersucher durchgängig ihre Objekte unter natürlichem Belichtungswechsel gehalten haben, wo binnen der kurzen Sommernächte keine vollständige Entleerung der Stärke eintrat, so daß der Umsatz jedesmal, ehe er beendet war, wieder rückläufig wurde. WEEVERS² scheint hier, soweit ich Referaten entnehmen kann, richtiger das Verdunkeln bis zum Schwinden der Stärke ausgedehnt zu haben. Er fand dann bei Belichtung zuerst Steigen des Hexosengehaltes.

MAIGE³ gibt an, daß bei der Bildung von Stärke auf Zuckerlösung (allerdings bei keimendem Samen), wie die Jodstärkereaktion lehre, die gleichen Stadien durchlaufen würden, wie beim Stärkeabbau.

Da eine makrochemische Analyse von Blättern nicht nur Stoffe aus Assimilationszellen finden wird, sondern daneben unvermeidlich solche, die wenigstens aus den feinsten Auszweigungen der Leitungsbahnen stammen und, wie oben ausgeführt, in den assimilierenden Zellen mit der Anwesenheit von Wanderungszuckern zu rechnen ist, mag hier erwähnt werden, daß in Blattstielen und isolierten größeren Nerven der Anteil der Hexosen am Gesamtzuckergehalt beträchtlich höher ist, als in der Lamina zuzüglich feiner Nervenstränge. Weiter die Hexosenkonzentration, bezogen auf den an sich höheren Wassergehalt, ist

¹ SCHROEDER u. HORN: Biochem. Z. **130**, 165 (1922) dort Literatur.

² WEEVERS: Ref. Chem. Zbl. **1924 I**, 1048. ³ MAIGE: Ref. Chem. Zbl. **2**, 679 (1924).

in Stielen und Adern größer, als im Spreitenrest. Daraus ergibt sich vielleicht eine Schwierigkeit für die Vorstellung ihrer Diffusionswanderung neben der, welche die geringe Geschwindigkeit der Hydrodiffusionsbewegung bietet¹.

Über unmittelbare Entstehung von Inulin im Assimilationsprozeß liegen widersprechende Angaben vor. GRAFE und VOUK² behaupten diese für Zichorie obgleich sie keinen Unterschied im Gehalt der Blätter frühmorgens und nachmittags fanden. COLIN³ dagegen vermißt in den Blättern der Zichorie jede Spur von Insulin.

7. Der vorausgehende Paragraph behandelt lediglich die letzten Stufen des Aufbaues, von den dem Auftreten eines Kohlehydrats möglicherweise vorhergehenden Stoffen wurde dem Formaldehyd im Hinblick auf die BAEYERSche Hypothese seit langem besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Wiederholt schien der Nachweis des Auftretens dieses Aldehyds erbracht zu sein, doch stellten sich die Angaben immer wieder als irrig heraus⁴. In der letzten Zeit bedienten sich G. KLEIN und WERNER⁵ des von NEUBERG⁶ erdachten Abfangverfahrens zum Formaldehydnachweis. Sie hatten bei Verwendung von Dimedon (Dimethyl-Hydroresorcin) Erfolg. Eine anschließende Kontroverse mit NOACK⁷, der einen abwartenden Standpunkt einnimmt, hat manche Punkte geklärt, doch halte ich es immerhin für erwähnenswert, daß es KLEIN in Aussicht stellt, mit noch subtileren Methoden neues Belegmaterial zu erbringen⁸. Über Aufnahme und Verarbeitung von Formaldehyd durch grüne Pflanzen berichten JACOBI, SABALITSCHKA und NICOLAS⁹.

Schließlich ist noch der wiederholt angenommenen Mitwirkung von Kalium bei der Kohlendioxydassimilation zu gedenken; ferner einer Arbeit BARRENSCHEENS¹⁰ aus diesem Jahre, in welcher auf die Phosphorsäure Kohlehydratverbindungen, deren Bedeutung für den Stoffwechsel z. B. der Muskeln und der Hefe in neuester Zeit erkannt wurde, als bei den Kohlehydratumsetzungen in den höheren Pflanzen mitwirkend unter Beibringen von Versuchsmaterial hingewiesen wird.

Wie an dieser Stelle, so habe ich in dem ganzen Aufsatz die Besprechung von Hypothesen, abgesehen von einigen beiläufigen Bemerkungen, unterlassen. Das mag das Verschweigen einer Anzahl von Arbeiten erklären, auch derjenigen NOACKS¹¹, welcher in den letzten Jahren dem Anthocyan eine Rolle beim Assimilationsprozeß zugeschrieben hat.

Der Gesamtdruck, welchen ich dem fernerstehenden Leser vom Stande des Problems hinterlassen möchte, ist der, daß vieles geleistet ist, daß mehr noch zu tun übriggeblieben.

¹ SCHROEDER u. HORN: Zitiert auf S. 604. — AHRNS: Kieler Dissertation und andere unveröffentlichte eigene und Schülerarbeiten.

² GRAFE u. VOUK: Biochem. Z. **47**, 320 (1912) dort ältere Literatur.

³ COLIN: Ref. Chem. Zbl. **1921 III**, 1288. Vgl. ferner die Arbeiten von DANIELS in den letzten Bänden der C. r. Paris (Ref. Chem. Zbl.).

⁴ SCHROEDER: S. 93. ⁵ KLEIN, G. u. WERNER: Biochem. Z. **168**, 361 (1926).

⁶ NEUBERG: Biochem. Z. **151**, 168 (1924).

⁷ NOACK: Z. Bot. **19**, 322 (1927). ⁸ KLEIN: Z. Bot. **20**, 36 (1927).

⁹ Literatur bei SABALITSCHKA in einer Reihe von Abhandlungen in den letzten Bänden der Biochem. Z.

¹⁰ BARRENSCHEEN u. ALBERS: Biochem. Z. **197**, 261 (1928).

¹¹ NOACK: Z. Bot. **14**, 1 (1922).

Intermediärer Fettstoffwechsel und Acidosis.

Von

H. JOST

Frankfurt a. M.

Mit 1 Abbildung.

Zusammenfassende Darstellungen.

Allgemeiner Fettstoffwechsel.

- ¹ BLOOR, W. R.: Fat Transport in the animal Body. *Physiologic. Rev.* **2**, 92 (1922). — ² GEELMUYDEN, H. CHR.: Das Syndrom der Fettwanderung und Ketonurie. *Erg. Physiol.* **21** I, 274 (1923). — ³ GEELMUYDEN, H. CHR.: Die Bildung von Kohlehydrat aus Fett. *Die Physiologie der Ketonkörper. Erg. Physiol.* **22**, 51 (1923). — ⁴ GRAFE, E.: Pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels. *Erg. Physiol.* **21** II, 1 (1923). — ⁵ LEATHES, J. B. u. H. S. RAPER: *The Fats*. London: Longmans, Green and Co. Ltd. 1926. — ⁶ LUSK, G.: Phlorrhizinglykosurie. *Erg. Physiol.* **12**, 315 (1912). — ⁷ MACLEAN, H. u. IDA SMEDLEY MACLEAN: *Lecithin and allied substances*. London: Longmans Green and Co. Ltd. 1927. — ⁸ MEYER, L. F.: Die Fette im Stoffwechsel. *Oppenheimers Handb. d. Biochem.*, 2. Aufl., **8**, 422 (1925). — ⁹ ROSENFELD, G.: Fettbildung. *Erg. Physiol.* **1** 1, 651 (1902). — ¹⁰ ROSENFELD, G.: Fettbildung II. *Erg. Physiol.* **2** I, 50 (1903).

Chemismus des intermediären Fettstoffwechsels.

- ¹¹ DAKIN, H. D.: *Oxidations and Reductions in the animal Body*. London: Longmans, Green and Co. Ltd. 1921. — ¹² FRIEDMANN, E.: Abbau der Fettsäuren im Tierkörper. *Med. Klin.* **1909**, 1368, 1398. — ¹³ KNOOP, F.: Wie werden unsere Hauptnährstoffe im Organismus verbrannt und wechselseitig ineinander übergeführt. *Klin. Wschr.* **1921**, 60. — ¹⁴ LEATHES, J. B.: Die Synthese der Fette im Tierkörper. *Erg. Physiol.* **8**, 356 (1909). — ¹⁵ PORGES, O.: Über den Abbau der Fettsäuren im Organismus. *Erg. Physiol.* **10**, 1 (1910).

Die Acidosis.

- ¹⁶ DAUTREBANDE, L.: *L'acidose*. Rapport au XVIII. Congrès français de Médecine. Nancy: A. Humblot & Cie. 1925. — ¹⁷ MAGNUS-LEVY, A.: Die Acetonkörper. *Erg. inn. Med.* **1**, 352 (1908). — ¹⁸ MAGNUS-LEVY, A.: Die Acetonkörper. *Handb. d. Biochemie*, 2. Aufl., **8**, 464 (1925). — ¹⁹ NOORDEN, C. v.: *Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels*, 2. Aufl. Berlin 1908. — ²⁰ NOORDEN, C. v.: *Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung*, 7. Aufl. Berlin 1917. — ²¹ NOORDEN, C. v. u. S. ISAAC: *Der Diabetes mellitus und seine Behandlung*, 8. Aufl. Berlin 1927. — ²² SHAFFER, PH.: Antiketogenesis. *Medicine* **4** II, 375 (1923).

I. Einleitung und Übersicht.

Um die Wende des vorigen Jahrhunderts waren wir über den Gesamtstoffwechsel, insbesondere über die Bilanzen der Stoffumwandlungen im Organismus, dank der erfolgreichen Untersuchungen der Ernährungsphysiologen VORR, RUBNER, ZUNTZ und anderer schon ausgezeichnet orientiert, während unsere Kenntnisse über den feineren Chemismus des Stoffwechsels nur bis zu den bei der Verdauung stattfindenden hydrolytischen Spaltungen reichten. Über die Herkunft der unter verschiedenen Bedingungen meist nur in der Zelle selbst auftretenden intermediären Abbau- und Oxydationsprodukte war fast nichts be-

kannt, und die Vorstellungen über die Umbildung der Nährstoffe im Organismus beruhten auf spekulativer Basis.

Erst in den letzten Jahrzehnten versuchte man den in der Zelle stattfindenden Umwandlungen der Spaltprodukte nachzugehen, jene chemischen Reaktionen aufzufinden, die unter Kohlenstoffkettensprengungen und -verknüpfungen, also unter mannigfachen synthetischen Vorgängen, unter umfangreichen Oxydationen und Reduktionen, einerseits den Abbau der Nährstoffe zu Endprodukten herbeiführen, damit erst die Energieausnutzung der organischen Moleküle bedingen, und die andererseits dem Aufbau der Körpersubstanzen, vor allem auch der Umwandlung der Nährstoffe ineinander, zugrunde liegen.

Durch systematische Untersuchung einzelner Stoffwechselvorgänge von rein chemischen Gesichtspunkten aus, durch vergleichende Beobachtungen und Untersuchungen bei Stoffwechselanomalien unter Berücksichtigung der Ergebnisse des Bilanzstoffwechsels gelang es tatsächlich, einen gewissen Einblick in den intermediären Chemismus des Stoffwechsels zu erhalten.

Durch diese Untersuchungen wurde auch das Studium der zellphysiologischen Vorgänge selbst in neue Bahnen gelenkt. Gerade die neueren Fortschritte auf den Gebieten der Zellatmung und der Muskelkontraktion haben gezeigt, wie innig die mit den sinnfälligsten Lebensprozessen einhergehenden physikalisch-chemischen Vorgänge mit chemischen Umwandlungen energetisch verbunden sind, und die Untersuchungen des Intermediärstoffwechsels haben dazu geführt, einem Kernproblem des Lebens selbst, dem intermediären Energiwechsel, näher zu kommen.

Wenn auch die mit Fettabbau und -umbau einhergehenden Energiewandlungen für das zellphysiologische Geschehen schon deshalb von großer Bedeutung sind, weil ja die Fette unsere calorienreichsten Nährstoffe darstellen, so stehen doch auf dem Gebiete des intermediären Fettstoffwechsels die chemischen Umwandlungen selbst im Vordergrund des Interesses. Dies ist wohl schon durch die Eigenschaft der Fette als Reservestoffmaterial bedingt und wohl auch dadurch, daß wichtige, rein chemische Fragen der Stoffwechselpathologie offenstehen.

Wie schon erwähnt, beruhen unsere heutigen Kenntnisse über den intermediären Stoffwechsel auf Erfahrungen, die auf den verschiedensten Gebieten gesammelt sind und die erst im Zusammenhang betrachtet, zu einheitlichen Vorstellungen führten.

Dies trifft besonders für den intermediären Fettstoffwechsel zu. Es erscheint daher als zweckmäßig und notwendig, die Umwandlungen der Fette zunächst im Rahmen des allgemeinen Stoffwechsels zu betrachten, um dann im zweiten Hauptteil dem eigentlichen Chemismus dieser Vorgänge nachzugehen und die experimentellen Grundlagen zu prüfen. Im Anschluß daran soll die im engsten Zusammenhang mit dem intermediären Fettstoffwechsel stehende Acidosis behandelt werden, ein Gebiet, auf dem die Vereinigung klinischer und chemisch-physiologischer Forschungsarbeit besonders fruchtbar wurde.

II. Allgemeiner Fettstoffwechsel.

1. Fettumsatz und Verbrennung.

In der Ernährung des Menschen kann das Fett lange Zeit fehlen, ohne daß Schädigungen beobachtet werden¹. Durch Versuche an wachsenden Tieren:

¹ SCHICK: *Erg. inn. Med.* **16**, 384 (1919) — *Z. Kinderheilk.* **22**, 224 (1919). — HIND-HEDE, M.: *Skand. Arch. Physiol.* **39**, 78 (1920).

² OSBORN, TH. u. L. B. MENDEL: *J. of biol. Chem.* **45**, 145 (1920). — SMITH, A. u. E. CAREY: *Endocr.* **58**, 425 (1923). — MATIGNON: *Ann. Méd.* **7**, 280 (1920). — DRUMMOND, J. C.: *J. of Physiol.* **54**, Proc. XXX (1920).

glaubte man sogar nachweisen zu können, daß die Fette praktisch völlig entbehrlich wären; doch sind die Ergebnisse derartiger Untersuchungen sehr widersprechend, da sie durch Nebenumstände, wie Vitaminmangel und Unzuträglichkeiten in der Verdauung, beeinflußt werden.

Das Fett ist für den normalen Organismus Reservematerial bzw. Reservebrennmateriel. Bei gemischter Kost nimmt naturgemäß auch das Fett an den Oxydationen teil, Kohlehydrat und Eiweiß¹ werden aber vom Organismus hierfür bevorzugt, ja bei reichlicher Kohlehydratzufuhr kann das Fett sogar ganz aus den Verbrennungsprozessen verdrängt werden und in den Depots zur Ablagerung kommen².

Das Ausmaß der Fettverbrennung ist weitgehend vom jeweiligen Kohlehydratbestand und von der Kohlehydratzufuhr abhängig. Dies zeigt sich besonders bei größeren Arbeitsleistungen, die zur Minderung der Glykogenvorräte führen³, und nach langdauerndem Hunger, wobei schließlich das Fett 90% der gesamten Calorienproduktion deckt⁴.

Die oxydationssteigernde Wirkung der Fette ist sehr gering. Bei einer den Bedarf nicht wesentlich überschreitenden Zufuhr macht sich häufig gar keine oder nur eine geringe Steigerung⁵ des Gesamtumsatzes bemerkbar, gelegentlich sogar ein Absinken⁶.

Selbst bei Fütterung mit Fett in abundanten Mengen ist der Sauerstoffverbrauch erst nach längerer Zeit deutlich gesteigert⁷. Die allgemeine Tendenz des Organismus, sich der überschüssig angebotenen Nahrungsstoffe durch *gesteigerte Oxydationen* zu entledigen, scheint also bei den Fetten geringer zu sein als bei den anderen Nährstoffen.

Das eigentümliche Verhalten des Fettes im Gesamtstoffwechsel dürfte wohl nicht nur auf seine schwerere Resorbierbarkeit im Darm, sondern auch auf die langsamere Verbrennung der Fettsäuren im intermediären Stoffwechsel zurückzuführen sein (s. S. 656).

2. Fettbildung aus Eiweiß.

PETTENKOFER und VOIT⁸ führten das im Körper abgelagerte Fett in erster Linie auf das Nahrungseiweiß zurück. Ihre Bilanzversuche am Hunde, nach denen bis zu 58 g Körperfett aus Nahrungseiweiß täglich entstehen sollte, galten lange Zeit als sichere Belege dafür, daß im Organismus Eiweiß in Fett umgewandelt wird. 1892 wies aber PFLÜGER⁹ nach, daß die Münchener Forscher das Verhältnis Stickstoff zu Kohlenstoff im Eiweißmolekül zu niedrig angesetzt hatten

¹ GRAFE, E.: Erg. Physiol. **21** II (1923), insbes. s. S. 72.

² MAGNUS-LEVY, A.: Pflügers Arch. **55**, 1 (1894), s. bes. S. 47.

³ JOHANSSON, J. E. u. G. KORAEN: Skand. Arch. Physiol. **13**, 251 (1912). — KORAEN, G.: Skand. Arch. Physiol. **16**, 381 (1904). — ZUNTZ u. HAGEMANN: Untersuchungen über den Stoffwechsel des Pferdes. Berlin. — Siehe auch M. ZUNTZ: In Oppenheimers Handb. d. Biochemie, 1. Aufl., **4** I, 826 (1911), s. bes. S. 853.

⁴ GRAFE, E.: Hoppe-Seylers Z. **65**, 21 (1910). — BENEDICT, F. G.: Carnegie Publ. **1915**, Nr. 203.

⁵ KORAEN, G.: Skand. Arch. Physiol. **11**, 176 (1901). — ZUNTZ-LOEWY: Lehrbuch, 3. Aufl., **1922**, 207. — MAGNUS-LEVY, A.: Pflügers Arch. **55**, 1 (1894). — BENEDICT, F. G. u. TH. M. CARPENTER: Carnegie Publ. **1918**, Nr 261. — MYRLIN, J. R. u. G. LUSK: J. of biol. Chem. **22**, 15 (1915).

⁶ GIGON, A.: Pflügers Arch. **140**, 509 (1911). — GRAFE, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **118**, 1 (1915).

⁷ MAGNUS-LEVY, A.: Pflügers Arch. **55**, 1 (1894).

⁸ PETTENKOFER u. VOIT: Z. Biol. **6**, 371 (1870). — VOIT: Hermanns Handb. d. Physiol. **1881**, 243.

⁹ PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. **51**, 229 (1892).

nd daß dadurch eine Kohlenstoffretention nur vorgetäuscht war. CREMER¹ und GRUBER² versuchten durch Fütterungsversuche an Katzen und Hunden die Einwände PFLÜGERS zu entkräften; doch stand man bis in die neuere Zeit einer Fettbildung aus Eiweiß skeptisch gegenüber.

Im Anschluß an frühere Versuche von F. R. HOFFMANN³ züchtete O. FRANK⁴ schmeißfliegen auf entfettetem Fleisch und konnte in den entwickelten Tieren reichliche Fettmengen nachweisen. (Siehe hierzu auch PFLÜGER⁵.) In neuerer Zeit hat NISHIKATA⁶ den HOFFMANNschen Fliegenmadenversuch mit verbesserter Methodik wiederholt und ebenfalls positive Ergebnisse erzielt.

Weiterhin hat man die Leichenwachsbildung^{7,8}, die Fettbildung in reifenem Käse⁷, zur Stützung der VOITSchen These von der Fettbildung aus Eiweiß herangezogen. Auch die Versuche von LEATHES⁹, der bei der aseptischen Leberautolyse eine Vermehrung der höheren Fettsäuren nachwies, wurden in diesem Sinne gedeutet.

Die Fähigkeit des Organismus, Eiweiß in Fett umzuwandeln, wurde aber erst durch neuere Bilanzversuche von ATKINSON, RAPPORT und LUSK¹⁰ endgültig bewiesen. Durch vergleichende Messung der Calorienproduktion auf direktem und indirektem Wege wurde festgestellt, welchen Umwandlungen das verfütterte Eiweiß unterlag. In früheren entsprechenden Versuchen von WILLIAMS, RICHE und LUSK¹¹ hatte eine den Calorienbedarf überschießende Fleischfütterung nur zur Auffüllung der Glykogendepots geführt. Im Jahre 1922 konnten dann die erstgenannten Forscher zeigen, daß bei fortgesetzter reichlicher Fleischfütterung neben Kohlehydratansatz auch Fettbildung eintritt, ja daß sehr große Fleischgaben unter Umständen eine ausschließliche Fettablagerung bewirken. Die Bedingungen, unter denen diese Ergebnisse erzielt wurden, weichen allerdings von normalen Ernährungsbedingungen weit ab.

Immerhin ist aber durch die zuletzt erwähnten Untersuchungen wohl endgültig bewiesen, daß der Organismus Fett aus Eiweiß bilden kann, und die Tatsache, daß diese Umwandlung erst nach völliger Auffüllung der Glykogendepots vor sich geht, wird wohl zwanglos dadurch erklärt, daß gerade der Anteil der „zuckerbildenden“ Aminosäuren auch am leichtesten in Fett umgewandelt werden kann¹² (s. S. 657).

In der VOITSchen Epoche wurde auch die pathologische Organverfettung als eine Umwandlung des Zelleiweißes in Fett gedeutet. Bei den heute noch mit dem Sammelnamen „fettige Degeneration“ zusammengefaßten Erscheinungen handelt es sich nach ASCHOFF¹³ um verschiedene Prozesse:

1. um eine Einwanderung in die Zelle von außen her; um eine *Fettinfiltration* (s. S. 623);
2. um ein Sichtbarwerden des maskierten Zellfettes, das sich vorher in anderer physikalischer Verteilung oder Bindung befand: „*Fettphanerose*“ (s. S. 621);

¹ CREMER, M.: Münch. med. Wschr. 1891, Nr 44, 811 — Z. Biol. 38, 309 (1899).

Siehe hierzu E. PFLÜGER: Pflügers Arch. 77, 521 (1899).

² GRUBER, M.: Z. Biol. 42, 407 (1901).

³ HOFFMANN, F. R.: Z. Biol. 8, 159 (1872).

⁴ FRANK, O.: Z. Biol. 35, 549 (1897).

⁵ PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. 51, 279 (1892).

⁶ NISHIKATA, T.: J. of Biochem. 1, 261 (1922).

⁷ ROSENFELD, G.: Erg. Physiol. 11, 651 (1902).

⁸ Neuere Lit. hierüber siehe S. GOY u. E. WENDE: Biochem. Z. 131, 8 (1922): 187. 470 (1927).

⁹ LEATHES, J. B.: Arch. f. exper. Path. Schmiedebergs Festschrift 1908.

¹⁰ ATKINSON, H. V., D. RAPPORT u. G. LUSK: J. of biol. Chem. 53, 155 (1922).

¹¹ WILLIAMS, H. B., J. A. RICHE u. G. LUSK: J. of biol. Chem. 12, 349 (1912).

¹² Über Fettleber nach Eiweißfütterung s. auch F. MAIGNON u. L. JUNG: C. r. Soc. biol. 87, 545 (1922).

¹³ ASCHOFF, L.: Lehrbuch.

3. um eine Fettbildung aus Eiweiß oder Kohlehydraten innerhalb der geschädigten Zelle: „*Fettmetamorphose*“.

Eine Neubildung von Fett ist aber bis jetzt als Degenerationserscheinung nicht erwiesen. Sie ist auch unter diesen Bedingungen sehr unwahrscheinlich, denn eine Fettsynthese ist mit derartigen intermediären Energietransformationen verbunden, die mit der verminderten Vitalität geschädigter Zellen schwer in Einklang zu bringen sind.

3. Fettbildung aus Kohlehydrat.

Daß die Kohlehydrate der Nahrung Hauptquelle des Körperfettes seien wurde zuerst von LIEBIG behauptet. Diese These trat aber in der VOITSchen Epoche ganz in den Hintergrund, wenn auch die allgemeine Gültigkeit der Lehre von der ausschließlichen Fettneubildung aus Eiweiß schon damals durch Mastversuche an Schweinen und Hammeln¹ in Frage gestellt war. Derartige Untersuchungen wurden in der Folgezeit von zahlreichen Forschern angestellt, so von SOXHLET² und TSCHERWINSKI³ an wachsenden Schweinen, von CHANIEWSKI⁴ und SCHULTZE⁵ an Gänsen, von J. MUNCK⁶ am Hunde.

Die überzeugenden Ergebnisse dieser Mastversuche wurden weiterhin vervollständigt durch exakte Stoffwechseluntersuchungen von RUBNER⁷ am Hunde, von MEISSL und STROHMER⁸ am Schwein und von KÜHN⁹ am Ochsen, wobei sich manchmal eine ganz unerwartet große Fettbildung aus Kohlehydrat innerhalb einer Vierundzwanzigstundenperiode errechnen ließ.

Die Bildung des sauerstoffarmen Fettes aus den sauerstoffreichen Kohlehydraten muß natürlich den RQ. stark in die Höhe treiben, und so gelang es BLEIBTREU¹⁰ bei Gänsen, die mit Kohlehydraten gemästet wurden, RQ. bis zu 1,38 zu erzielen. BLEIBTREU konnte weiterhin zeigen, daß diese hohen RQ. nicht durch eine verminderte Sauerstoffaufnahme, sondern durch eine vermehrte Kohlen säureabgabe bedingt sind, daß also die Umbildung von Kohlehydrat in Fett mit einer CO₂-Abspaltung einhergeht (s. S. 652 ff.). Erstellte dafür folgende Formel auf

$$270,06 \text{ g Traubenzucker} = 100 \text{ g Fett} + 54,61 \text{ g H}_2\text{O} + 115,45 \text{ g CO}_2.$$

BLEIBTREU hat schon betont, daß nach dieser Formulierung die Umwandlung von Kohlehydrat in Fett in ihrer Gesamtbilanz exotherm sein muß.

In längerdauernden Respirationsversuchen sind respiratorische Quotienten, die den Wert 1 überschreiten, eindeutige Anzeichen einer Fettbildung aus Kohlehydrat. Am Menschen beobachteten neuerdings BAUMGARDT und STEUBER¹¹ RQ. bis zu 1,12, die im gleichen Sinne zu deuten sind. Über entsprechende Beobachtungen am Marmeltier hat PEMBREY¹² berichtet.

Die BLEIBTREusche Formel stimmt übrigens praktisch mit der entsprechenden Gleichung überein, die MAGNUS-LEVI¹³ unter Berücksichtigung der bei dieser Umbildung stattfindenden intermediären Reaktionen aufgestellt hat:

$$27 \text{ C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 = 2 \text{ C}_{55}\text{H}_{104}\text{O}_6 + 46 \text{ H}_2\text{O} + 12 \text{ H}_2 + 52 \text{ CO}_2$$

$$282,5 \text{ g Traubenzucker} = 100 \text{ g Fett} + 48,1 \text{ g H}_2\text{O} + 1,4 \text{ g H}_2 + 133 \text{ g CO}_2$$

¹ WEISKE, H. u. E. WILDT: Z. Biol. **10**, 1 (1874).

² SOXHLET: Z. d. Landw. Ver. in Bayern. August 1881.

³ TSCHERWINSKI, N.: Landw. Versuchsstat. **29**, 317 (1883).

⁴ CHANIEWSKI, St.: Z. Biol. **20**, 179 (1884).

⁵ SCHULTZE, B.: Landw. Jb. **1**, 57 (1882).

⁶ MUNCK, J.: Arch. f. pathol. Anat. **101**, 91 (1885).

⁷ RUBNER, M.: Z. Biol. **22**, 272 (1886).

⁸ MEISSL: Z. Biol. **22**, 63 (1886) s. f. -- MEISSL u. STROHMER: Mh. f. Chem. **4**, 801 (1883).

⁹ KÜHN, G.: Landw. Versuchsstat. **44**, 560 (1894).

¹⁰ BLEIBTREU, M.: Pflügers Arch. **85**, 345 (1901).

¹¹ BAUMGARDT, G. u. M. STEUBER: Dtsch. Arch. klin. Med. **134**, 241 (1920).

¹² PEMBREY, M. S.: J. of Physiol. **27**, 407 (1901).

¹³ MAGNUS-LEVI, A.: Oppenheimers Handb. d. Biochemie, 1. Aufl., **41**, 473 (1914).

LUSK¹ hat auf Grund dieser Formulierung ausgerechnet, daß bei der Umwandlung von Kohlehydrat in Fett eine Wärmemenge von 4,2% des Brennwertes der Kohlehydrate frei wird und daß der Wärmewert der Extrakohlensäure (d. h. derjenigen CO_2 -Menge, die bei diesem Vorgange abgespalten wird) 0,762 Cal. pro Liter beträgt. In Versuchsreihen mit reichlicher Kohlehydratfütterung stimmen nun direkte und indirekte Calorimetrie gut überein, wenn die für die Fettbildung errechnete Extrakohlensäure mit obigem Wert oder dem entsprechenden, aus der BLEIBTREUSCHEN Formel errechneten Wert von 0,803 eingesetzt wurde. Es ergab sich weiterhin, daß die Fettbildung aus Kohlehydraten die Höhe des Gesamtumsatzes kaum beeinflußte.

Wenn entsprechend obiger Formulierung die Umbildung von Kohlehydrat in Fett im ganzen betrachtet auch schwach exotherm ist und dementsprechend mit einer gewissen Leichtigkeit verlaufen sollte, so sei doch darauf hingewiesen, daß die bei der Fettbildung auftretenden umfangreichen Reduktionsprozesse stark endotherm sind. In diesem Zusammenhange sind die Bilanzversuche LUSKS besonders interessant; sie zeigen, mit welcher außerordentlichen Präzision der Organismus die bei dieser Umwandlung aus den exothermen Abbauvorgängen freiwerdenden Energiemengen für die endothermen Reduktions- und Aufbauprozesse ausnützt.

Wie ELLIS und ISBELL² in Fütterungsversuchen zeigen konnten, werden aus Kohlehydraten ausschließlich Palmitinsäure, Ölsäure und Stearinsäure gebildet.

Durch Insulin wird die Entstehung von Fett aus Kohlehydraten im normalen Organismus beschleunigt³.

4. Die Umwandlung von Fett in Kohlehydrat.

a) Allgemeine Gesichtspunkte. Während nach dem Voranstehenden die Fettbildung aus Kohlehydraten und Eiweiß als gesicherte Tatsache angesehen werden muß, ist eine Umwandlung von Fett in Kohlehydrat auch heute noch strittig. Die Bildung von Aminosäuren aus Fettabbauprodukten spielt für die Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels wohl keine große Rolle: eine Beantwortung der Frage aber, ob und in welchem Ausmaß im höheren Organismus Kohlehydrat aus Fett gebildet wird, wäre nicht nur für manche Probleme der Diabetesforschung, sondern für unsere gesamten Anschauungen auf dem Gebiete des Stoff- und Energiewechsels von größter Bedeutung.

Die Meinungen der Forscher weichen weit voneinander ab und sind zum Teil extrem gegenübergestellt. Die Auffassung CHAUVEAUS⁴ und SEEGENS⁵, daß alles Fett und auch das Eiweiß vor seiner Verbrennung zu Endprodukten in Kohlehydrat umgewandelt werden müßte, hat neuerdings in GEELMUYDEN⁶ einen energischen Vorkämpfer gefunden. Demgegenüber halten aber die meisten amerikanischen Stoffwechselforscher, insbesondere LUSK⁷, eine Bildung von Kohlehydraten aus Fett im Tierkörper für unmöglich und mit ihnen viele Kliniker, die ja beim Diabetes mellitus des Menschen immer wieder die Erfahrung machen, daß Erhöhung der Fettzufuhr die Zuckerausscheidung nicht steigert. v. NOORDEN⁸ nimmt einen vermittelnden Standpunkt ein; er betrachtet die Zucker-

¹ LUSK, G.: J. of biol. Chem. **20**, 555 (1915).

² ELLIS, N. R. u. H. S. ISBELL: J. of biol. Chem. **69**, 239 (1926).

³ LUBLIN, A.: Arch. f. exper. Path. **113**, 101 (1926).

⁴ CHAUVEAU: C. r. Acad. Sci. **122**, 1098, 1163, 1244 (1896); zitiert nach GEELMUYDEN.

⁵ SEEGEN: Gesammelte Abhandlungen über die Zuckerbildung. Berlin 1904.

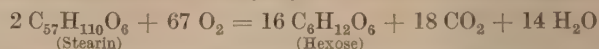
⁶ GEELMUYDEN, H. CHR.: Erg. Physiol. **21** I, 274; **22**, 51 (1923).

⁷ LUSK, G.: Biochem. Z. **156**, 334 (1925).

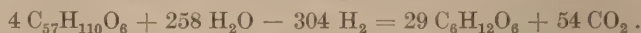
⁸ NOORDEN, C. v.: Zus. Darst. Nr. 19 u. 20.

bildung aus Fett als eine fakultative, die nur in Augenblicken des Bedarfs vor sich geht.

CHAUVEAU stellte für den Übergang von Fett in Zucker folgende Formel auf:



Wenn man aber die chemischen Intermediärvorgänge berücksichtigt, die nach WIELAND, THUNBERG und KNOOP (s. S. 630) dieser Umwandlung zugrunde liegen, so würde man zu folgender Formulierung kommen:



Hiernach wäre die Menge Kohlehydrat, die aus Fett entstehen kann, noch geringer als CHAUVEAU angenommen hat und mit Oxydationsprozessen verbunden, die von vornherein ca. 35% des Energiegehaltes des Fettes verbrauchen. Sollte also die Fett-Kohlehydrat-Metamorphose in Fällen gesteigerten Kohlehydratbedarfs wirklich eintreten, so wäre es nicht erstaunlich, daß sie mit einem gewissen Energieverlust verbunden wäre. Einen solchen Verlust hat man z. B. beobachtet, wenn die Energie für Arbeitsleistungen durch Fettverbrennung im Gesamtorganismus aufgebracht wird (s. S. 618).

Gemäß obiger Formulierung würde das Glycerin¹, das als sicherer Zuckerbildner erwiesen ist, aber nur 10% des Fettmoleküls ausmacht, an der theoretisch entstehenden Zuckermenge mit 7% beteiligt sein. In diesem Zusammenhange interessiert aber nur die Frage, ob im Organismus Zucker aus den höheren Fettsäuren gebildet werden kann, und bei den oft vieldeutigen Versuchsergebnissen, die zur Beantwortung herangezogen werden, darf die auf den Glycerinanteil zurückzuführende Zuckerbildung nicht vernachlässigt werden. Eine gewisse Bedeutung hat das Glycerin auch für die Hemmung der Acetonkörperbildung aus den Fettsäuren (s. S. 665).

Im Pflanzenreich findet beim Keimen ölhaltiger Samen eine Kohlehydratbildung aus Fett sicher statt. Alle diesbezüglichen Erscheinungen der Pflanzenphysiologie hat JULIUS SACHS² schon 1859 zusammengestellt. Seine Befunde wurden von vielen Forschern bestätigt (Literatur siehe bei PFLÜGER). SEEGEN³ beschreibt eine Versuchsanordnung WIESNERS, die den verschiedenen Sauerstoffverbrauch beim Keimen ölhaltiger Samen einerseits und stärkemehlhaltiger andererseits deutlich hervortreten läßt.

Auch bei niederen Tieren glaubte man gelegentlich Anhaltspunkte für eine Umwandlung von Fett in Kohlehydrat zu finden. Jedoch konnten die Versuche von COUVREUR⁴, der bei der Seidenraupe eine Vermehrung des Glykogens auf Kosten des Fettes zur Zeit der Verpuppung beobachtete, von KOTAKE und SERA⁵ mit besserer Methodik nicht bestätigt werden, und die Angaben v. LINDENS⁶, daß bei den überwinterten Puppen des Seigelfalters der R.Q. bis auf 0 sinkt, stehen vorläufig vereinzelt da.

Direkte Beweise für die Umwandlung von Fett in Kohlehydrat im Tierkörper liegen nicht vor. Bei der theoretischen und praktischen Wichtigkeit dieser Frage ist es daher nötig, die einzelnen Argumente, die sich auf den verschiedenen Gebieten der Stoffwechselforschung für eine Kohlehydratbildung aus Fett beibringen lassen, eingehend zu prüfen, besonders auch deshalb, weil unsere Vermutungen über den intermediären Chemismus dieser Umwandlung nur teilweise experimentell gestützt sind.

b) Experimentelle Untersuchungen. In den isolierten Organen des Warmblüters läßt sich eine Kohlehydratbildung aus Fett nicht sicher nachweisen.

¹ CREMER: Erg. Physiol. **1**, 888 (1902). — LÜTHJE, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **80**, 98 (1904) s. f. — SCHMITZ, E.: Biochem. Z. **45**, 18 (1912).

² SACHS, J.: Bot. Ztg. 1859. — Zitiert nach PFLÜGER: Pflügers Arch. **108**, 115 (1905).

³ SEEGEN, J.: Pflügers Arch. **39**, 140 (1886).

⁴ COUVREUR: C. r. Soc. biol. **47**, 796 (1895).

⁵ KOTAKE u. SERA: Hoppe-Seylers Z. **62**, 115, 496 (1909).

⁶ v. LINDEN: Sitzgsber. Ges. Nat. Heilk. Bonn **1905**, 6. Febr. 1905.

Jedenfalls konnten ABDERHALDEN und RONA¹ die Ergebnisse von SEEGEN² und WEISS³, die in Versuchen mit Leberbrei eine Extrazuckerbildung aus Fett bzw. Fettsäuren feststellten, nicht reproduzieren.

In neuerer Zeit wurden von BURN und MARKS⁴ Durchblutungsversuche an isolierten Lebern von Katzen und Hunden unternommen, die für eine Periode von 4–7 Tagen reichlich mit Fett gefüttert worden waren. Dabei zeigte sich, daß während der Durchblutung pro Stunde und Gramm Leber eine Neubildung von 2–4 mg Zucker eintrat. Außerdem wurde eine geringe Glykogenneubildung in der Leber beobachtet.

Gemäß den Harnstoff- und Ammoniakanalysen der Autoren kam Eiweiß als Muttersubstanz des neugebildeten Zuckers nur zu einem geringen Teile in Betracht, und die Bestimmungen der Milchsäure zeigten, daß auch diese Substanz an der Zuckerneubildung nicht wesentlich beteiligt war. Auch andere diffusible Substanzen glaubten die Autoren als Zuckerbildner bei ihrer Versuchsanordnung ausschalten zu können. Durch Insulin, Adrenalin und Hypophysenextrakt wurde die Zuckerbildung nicht merklich beeinflusst.

BURN und MARKS sind zu der Annahme geneigt, daß als Quelle des neugebildeten Zuckers in erster Linie das in der Leber reichlich vorhandene Fett in Betracht komme. Wenn uns auch diese indirekte Schlußfolgerung der Autoren durchaus berechtigt erscheint, so sind doch immerhin noch Einwände möglich, z. B. könnte ein Teil des bei einer Zuckerbildung aus Eiweiß entstehenden Ammoniaks zu Aminierungszwecken verwendet worden sein. In diesem Falle wäre die Ammoniakbildung kein verlässliches Maß der Eiweißzersetzung.

In verschiedenen älteren und neueren Untersuchungen⁵ wurde der Befund erhoben, daß nach experimenteller Ausschaltung der Leber der respiratorische Quotient ganz erheblich, oft bis nahe an die Einheit, ansteigt. PORGES⁶ und SALOMON⁷ deuteten ihre Ergebnisse in dem Sinne, daß der Kohlehydratverbrauch der Muskulatur nach Ausschaltung der Leber, in der normalerweise Eiweiß und Fett in Zucker übergeführt würden, um so deutlicher hervorträte. Gegen die Ergebnisse von PORGES und SALOMON, die bei ihrer Versuchsanordnung die Bauch- aorta, die Vena cava und die Lebergefäße unterbanden, wurden viele Einwände erhoben, die aber zum Teil von PORGES entkräftet werden konnten. Auch VERZAR⁸ erhielt ein Ansteigen des R.Q. nach Leberausschaltung durch Anlegen einer Ecksehen Fistel. Die einwandfreiesten Versuche dieser Art sind wohl von MANN und MAGATH in neuerer Zeit ausgeführt worden. Die genannten Forscher, die in größeren Versuchsreihen totale Leberexstirpationen an Hunden vornahmen, stellten fest, daß der R.Q. nach der Operation immer gesteigert war und erst wieder abfiel, wenn die Tiere moribund wurden. Die nach Glucoseinjektion regelmäßig zu beobachtende Steigerung des R.Q. war bei hepatektomierten Tieren vielfach stärker als vor der Operation.

Das Steigen des R.Q. nach Leberausschaltung kann wohl in dem Sinne gedeutet werden, daß der R.Q. des normalen Gesamtorganismus durch die Zuckerneubildung in der Leber aus anderen Nährstoffen stets um einen gewissen Betrag herabgedrückt ist. Für eine Zuckerbildung aus Fett sind diese Ergebnisse aber noch nicht unbedingt beweisend.

¹ ABDERHALDEN, E. u. P. RONA: Hoppe-Seylers Z. **41**, 303 (1904).

² SEEGEN, J.: Pflügers Arch. **39**, 132 (1886).

³ WEISS, J.: Hoppe-Seylers Z. **24**, 542 (1898).

⁴ BURN, J. H. u. H. P. MARKS: J. of Physiol. **61**, 497 (1926).

⁵ MANN, F. C. u. TH. B. MAGATH: Erg. Physiol. **23** 1, 212 (1924) (Lit.).

⁶ PORGES, O.: Biochem. Z. **27**, 131 (1910); **46**, 1 (1912).

⁷ PORGES, O. u. H. SALOMON: Biochem. Z. **27**, 143 (1910).

⁸ VERZAR, F.: Biochem. Z. **34**, 52 (1911).

Im Gesamtorganismus des Warmblüters kommt nach PFLÜGER und JUNKERSDORF¹ selbst nach überreichlicher Fettfütterung keine Glykogenbildung zustande. Die Autoren nahmen aber dennoch an, daß unter bestimmten Bedingungen, vielleicht bei gesteigertem Bedarf, Zucker aus Fett gebildet werden kann und sie glaubten, dies an phlorrhizindiabetischen Tieren nachweisen zu können (s. S. 615).

Daß der normale Organismus in der Lage ist, Kohlehydrat aus Fett im Bedarfsfalle bilden zu können, wird weiterhin durch neuere Untersuchungen von LUEG und FLASCHENTRÄGER² wahrscheinlich gemacht, die normale Hunde nach Erreichung des N-Minimums längere Zeit ausschließlich mit Fett und Fettsäuren füttern konnten, ohne daß Acetonurie auftrat; dabei blieb der Blutzuckerspiegel auf normaler Höhe. Die Autoren schließen aus ihren Befunden, daß schon zur Unterdrückung der Acetonkörperbildung fortlaufend Kohlehydrat aus Fett neu gebildet worden sein muß.

c) Beobachtungen bei den verschiedenen Formen des Diabetes. Die alte klinische Erfahrung, daß beim Diabetes des Menschen Fetternährung die Zuckerausscheidung im allgemeinen nicht steigert, hat neuerdings GRAFE³ wieder betont. Das gleiche negative Ergebnis hatten Untersuchungen an phlorrhizindiabetischen Tieren, die mit großen Mengen von Fett⁴ oder Fettsäuren⁵ gefüttert wurden. Aber hier ist der Einwand durchaus berechtigt, daß eine Zuckerbildung aus Fett nur langsam vor sich geht und den augenblicklichen Bedarf des Organismus nicht überschreitet; sie würde sich dann nur darin äußern, daß weniger Eiweiß in Kohlehydrat umgewandelt wird. Bei den Glykosurien kann daher auf eine Zuckerbildung aus Fett nur aus Bilanzversuchen geschlossen werden, in denen als recht unübersehbarer Faktor der aus dem Harnstickstoff berechnete Eiweißzucker zu berücksichtigen ist.

Der Quotient D:N. Theoretisch kann aus Eiweiß soviel Zucker entstehen, daß 1 g Stickstoff 7–8 g Dextrose entsprechen; $D:N = 7 - 8$ (s. PFLÜGER⁶). Beim Phlorrhizindiabetes und beim Pankreasdiabetes des Hundes nimmt das Verhältnis Harnzucker:Harnstickstoff, $D:N$, bestimmte innerhalb geringer Breiten schwankende Werte an, die wesentlich niedriger als die beim Diabetes mellitus des Menschen beobachteten liegen. Bei dieser Erkrankung scheint ein weiterer Teil des Eiweißes zur Zuckerbildung verwendet zu werden, eine Erscheinung, die zur Beurteilung der ganzen Frage von besonderer Bedeutung ist, und die noch in anderem Zusammenhange behandelt werden soll (s. S. 658).

Nur dann also spricht der Quotient $D:N$ für eine Zuckerbildung aus Fett, wenn ein Grenzwert überschritten wird, der dem obengenannten theoretischen möglichst naheliegt. GEELMUYDEN⁷ berechnete den Höchstwert des Harnquotienten $D:N$ für die Zuckerbildung aus Eiweiß auf Grund von Stoffwechselversuchen von FRENZEL und SCHREUER⁸ zu 6,4.

In der Diabetesliteratur finden sich tatsächlich Fälle, bei denen die oben angegebenen Grenzwerte des Quotienten $D:N$ überschritten werden.

So konnten HARTOGH und SCHUMM⁹ beim phlorrhizinvergifteten Hunde Quotienten für $D:N$ bis zu 13 beobachten.

¹ PFLÜGER, E. u. P. JUNKERSDORF: Pflügers Arch. **131**, 201 (1910).

² LUEG, W. u. B. FLASCHENTRÄGER: Klin. Wschr. **1925**, 694. – Siehe ferner R. MANCKE u. P. SERBESCU: Z. Biol. **87**, 1 (1927).

³ GRAFE, E.: Klin. Wschr. **1926**, 345.

⁴ SCHMID, J.: Arch. f. exper. Path. **53**, 429 (1905).

⁵ MANDEL, A. u. G. LUSK: Amer. J. Physiol. **10**, 47 (1903). – LUSK, G.: Erg. Physiol. **12**, 315 (1912).

⁶ PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. **131**, 226 (1910).

⁷ GEELMUYDEN: Zus. Darst. Nr. 3.

⁸ FRENZEL u. SCHREUER: Zitiert nach LOEWY: Oppenheimers Handb., 1. Aufl., **4**, 156.

⁹ HARTOGH u. SCHUMM: Arch. f. exper. Path. **45**, 11 (1901).

Beim Diabetes mellitus des Menschen fand neuerdings wieder GOTTSCHALK Harnquotienten von 7,7–14,0¹. Auch in der älteren Diabetesliteratur sind einige merkwürdige Fälle, z. B. bei HESSE² und RUMPF³, angegeben.

Von amerikanischen Autoren⁴ werden diese hohen D:N-Quotienten stark in Zweifel gezogen und auf vorübergehende, durch die Kohlehydratzugaben bedingte (Glykogenspeicherung oder auf Versuchsfehler zurückgeführt.

Wenn nun auch D:N-Quotienten, die den Grenzwert überschreiten, wirklich nur bei Kohlehydratzugaben in der Nahrung (die natürlich vom Harnzucker von vornherein abgezogen werden) zur Beobachtung kommen, so schließt dies nicht aus, daß eine Zuckerneubildung von einem unverhältnismäßig kleinen Verbrauch an präformiertem Kohlehydrat abhängig ist. Dies steht nach GEELMUYDEN auch im besten Einklang mit der Tatsache, daß der R.Q. nach Kohlehydratnahrung in gewissen Diabetesfällen absinken kann. Da nun auch die Ketonkörperausscheidung schon nach kleinen Kohlehydratzugaben stark vermindert wird, ist seine Auffassung, daß gerade unter diesen Bedingungen Fettabbauprodukte zur Zuckerneubildung verwendet werden, jedenfalls nicht ohne weiteres abzulehnen.

PELÜGER⁵ und JUNKERSDORF⁶ bestimmten den Quotienten D:N an Hunden, die mehrere Tage hungerten und dann einer Phlorrhizinvergiftung ausgesetzt wurden. In der Phlorrhizinperiode berücksichtigten die Forscher nur den Harnstickstoff, der gegenüber den Hungerperioden vermehrt ausgeschieden wurde; sie erhielten so außerordentlich hohe D:N-Werte, die zum Teil über 30 waren. Nun ist es aber nicht auszuschließen, daß das in der Vorperiode verbrannte Eiweiß in der Phlorrhizinperiode als Zucker ausgeschieden wurde und daß dafür ein erhöhter Fettumsatz eintrat. Ohne Gesamtstoffwechseluntersuchungen sind diese Versuche also nicht beweisend.

Der respiratorische Quotient. Wenn der R.Q. unter 0,71, dem bei reiner Fettverbrennung berechneten Wert, sinkt, so beweist dies, falls nicht unvollständige Verbrennungsprodukte ausgeschieden werden, daß Kohlehydrat aus sauerstoffärmeren Nährstoffen, also aus Eiweiß oder auch aus Fett entsteht. Bei den verschiedenen Formen des Diabetes läßt sich aus dem Quotienten D:N des Harns feststellen, wieviel Zucker jeweils im Höchstfalle auf Eiweiß zurückzuführen ist. Es läßt sich daraus ein R.Q. errechnen, der nur bei einer Kohlehydratbildung aus Fett auf tiefere Werte sinken kann. Zur Bestimmung dieses Grenzwertes des R.Q. nahm MAGNUS-LEVI D:N = 3,8, PELÜGER 2,8 bzw. 2,2 an. Diese Werte sind aber nach den Erfahrungen beim Diabetes mellitus des Menschen noch zu niedrig. GEELMUYDEN legte seinen Berechnungen den von ihm angenommenen Maximalwert für D:N von 6,37 zugrunde und errechnete unter bestimmten Voraussetzungen, die den Eiweißumsatz und die β -Oxybuttersäureausscheidung betreffen, daß der R.Q. beim Diabetiker nur bis auf 0,65 sinken kann, sofern keine Zuckerbildung aus Fett erfolgt.

Bei den schweren Formen des Diabetes mellitus finden sich nun aber häufiger R.Q., die unter 0,65 liegen und daher für eine Zuckerbildung aus Fett beweisend sein sollen, z. B. bei MAGNUS-LEVI⁷, MOHR⁸ und LEIMDÖRFER⁹ u. a. Allerdings werden diese niedrigen Werte des R.Q. von einigen Autoren auf Versuchsfehler zurückgeführt, so von MAGNUS-LEVI selbst.

¹ GOTTSCHALK: Z. exper. Med. **35**, 159 (1923).

² HESSE: Z. klin. Med. **45**, 237 (1902).

³ RUMPF: Berl. klin. Wschr. **1899**, Nr. 9, 185. — Weitere Literatur s. bei v. NOORDEN u. GEELMUYDEN: Zus. Darst. Nr. 2, 3, 19, 20 u. 21.

⁴ BENEDICT u. JOSLIN: Carnegie Publ. **1910**, Nr. 136; **1912**, Nr. 176. — LUSK, G.: Erg. Physiol. **12**, 315 (1912). — MANDEL, J. A. u. G. LUSK: Dtsch. Arch. klin. Med. **81**, 472 (1904).

⁵ ALLEN u. DUBOIS: Arch. int. Med. **17**, 1010 (1916).

⁶ PELÜGER, E. u. P. JUNKERSDORFF: Pflügers Arch. **131**, 201 (1910); insbes. S. 226.

⁷ JUNKERSDORFF, P.: Pflügers Arch. **137**, 269 (1911).

⁸ MAGNUS-LEVI, A.: Arch. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. **1904**, 377. — Z. klin. Med. **56**, 83 (1905).

⁹ MOHR, A.: Z. f. exper. Path. **4**, 910 (1907).

¹⁰ LEIMDÖRFER, A.: Biochem. Z. **40**, 326 (1912). — Weitere Literatur s. bei GEELMUYDEN u. v. NOORDEN: Zus. Darst.

Beim Phlorrhizindiabetes des Hundes glaubte JUNKERSDORFF¹ noch mancherlei allgemeine Anhaltspunkte für eine Zuckerbildung aus Fett gefunden zu haben. So war in seinen Untersuchungen die Zuckerausscheidung regelmäßig vom Gesamtfettgehalt der Tiere abhängig, und der an kalten Tagen erhöhte Zuckerverbrauch der Tiere ging immer mit gesteigertem Fettumsatz einher, der sich in erhöhtem Blutfettgehalt und vermehrter Acetonkörperausscheidung äußerte.

d) Beobachtungen an winterschlafenden Tieren². Als Beweis einer Zuckerbildung aus Fett wird häufig der niedrige RQ. bei winterschlafenden Tieren aufgefaßt. Er kann hier tatsächlich auf Werte herabsinken, die sonst niemals zur Beobachtung kommen.

An Murmeltieren in tiefem Schlaf wurden von verschiedenen Autoren Minimalwerte für den RQ. von 0,54—0,33 beobachtet³.

Diese niedrigen Werte sind besonders interessant im Zusammenhang mit den übrigen Stoffwechselercheinungen. Das zu Beginn der Schlafperiode reichlich angesetzte Fett wird während des Schlafes verbraucht, wobei eine vorübergehende Gewichtsvermehrung eintritt, die durch eine im Verhältnis zur CO₂-Abgabe erhöhte Sauerstoffaufnahme bedingt ist. In Muskeln und Leber bleibt der Glykogengehalt während des Schlafes konstant, um unter stärkster Vermehrung der Wärmeproduktion und Steigerung des RQ. beim jedesmaligen Aufwachen zum großen Teil völlig verbraucht zu werden. Während des Schlafes werden die Glykogendepots ohne Nahrungszufuhr wieder aufgefüllt. WEINLAND und RIEHL⁴, denen wir wertvolle Untersuchungen über den Glykogenansatz und Verbrauch bei winterschlafenden Tieren verdanken, fanden, daß man zwar nach Maßgabe der Stickstoffausscheidung die neugebildeten Kohlehydratmengen wohl aus dem Eiweißumsatz ableiten kann; da aber immer ein Teil der relativ geringen Harnstickstoffmengen als Aminosäuren⁵ ausgeschieden wird und ein weiterer Teil von vornherein als Abnutzungsquote anzusetzen ist, und da andererseits nur das während des kurzen Aufwachens verbrauchte Glykogen berechnet werden kann, werfen die genannten Forscher mit Recht die Frage auf, ob überhaupt eine andere Quelle als das Fett für die Kohlehydratneubildung in Betracht kommt.

Neuerdings hat HARI⁶ die Frage eingehend geprüft, ob die niederen RQ. während des Winterschlafes nicht einfach auf physikalische Ursachen, insbesondere auf CO₂-Speicherung bei herabgesetzter Körpertemperatur zurückzuführen sind. Er ging dabei aus von den Untersuchungen ASZODIS⁷ über den winterschlafähnlichen Zustand bei Mäusen und kam zu dem Resultat, daß das Ansteigen des RQ. auf eine vermehrte Kohlehydratverbrennung, der tiefe Stand desselben während des Schlafes aber nur durch Kohlehydratneubildung erklärt werden könnte.

e) Einfluß von Insulin und Adrenalin auf die Zuckerbildung aus Fett. F. BLUM⁸ stellte im Jahre 1902 fest, daß die von ihm entdeckte Adrenalin-glykosurie nach acht- bis zehntägigem Hungern nur bei besonders fetten Hunden auszulösen ist. Bei abgemagerten Hungerhunden trat im Anschluß an die In-

¹ JUNKERSDORFF, P.: Pflügers Arch. **197**, 500 (1922); **200**, 443 (1923); **204**, 127 (1924); **207**, 433 (1925); **208**, 617 (1925).

² MERZBACHER: Erg. Physiol. **3** II, 214 (1904).

³ REGNAULT u. REiset: Ann. chim. physique **26**, 429 (1849). — VALENTIN: Molleschotts Unters. **2**, 285 (1857); **10**, 90 (1870). — PEMBREY, M.S.: J. of Physiol. **27**, 66 (1901). — DUBOIS: Physiol. comparée de la marmotte, Paris 1896.

⁴ WEINLAND u. RIEHL: Z. Biol. **50**, 75 (1908); **49**, 37 (1907).

⁵ NAGAI: Z. allg. Phys. **9**, 243 (1909).

⁶ HARI, P.: Biochem. Z. **113**, 89 (1921).

⁷ ASZODI, Z.: Biochem. Z. **113**, 70 (1921).

⁸ BLUM, F.: Pflügers Arch. **90**, 617 (1902) s. f. — HERTER, C. A. u. A. J. WAKEMANN: Virchows Arch. **169**, 479 (1902).

jektion von Nebennierensaft keine Zuckerausscheidung ein, wohl aber dann, wenn die Tiere vorher mit Fett gefüttert worden waren. Zum gleichen Ergebnis führten Untersuchungen VELICH¹ an Fröschen, die nur bei gut erhaltenem Fettkörper auf wiederholte Adrenalininjektion mit Zuckerausscheidung reagierten. Die Befunde BLUMS wurden von EPPINGER, FALTA und RUDINGER² bestätigt und von ROUBITSCHKE³ in BLUMS Laboratorium weiter ergänzt.

Die Deutung dieser Untersuchungen wird durch die Versuchsergebnisse RINGERS⁴ erschwert, der feststellte, daß Adrenalininjektion bei phlorrhizindiabetischen Hunden zwar zunächst eine vermehrte Glykosurie hervorruft, daß aber weitere Adrenalingaben keine Extrazuckerausscheidung mehr verursachen.

Neben der Einwirkung des Adrenalins auf die Glykogenmobilisation in der Leber wird diesem Hormon von verschiedenen Forschern eine spezifische Beeinflussung der Kohlehydratneubildung in der Leber zugeschrieben. So konnte POLLAK⁵ feststellen, daß wiederholte Zufuhr von Adrenalin bei hungrigen Kaninchen, die durch Strychninkrämpfe glykogenfrei gemacht waren, zu starker Glykogenablagerung führt, wie sie sonst nur nach Kohlehydratfütterung zur Beobachtung kommt; die Muskeln bleiben dabei fast völlig glykogenfrei.

Besonders interessant sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen WERTHEIMERS⁶ an Hunden mit Phlorrhizinfettleber. Derartige Tiere reagieren auf Adrenalininjektion mit einer viel stärkeren Hyperglykämie als Kontrollhunde, die wie die ersteren gehungert oder gar ihre übliche Nahrung erhalten haben. Wie die chemische Untersuchung ergibt, wird in der Leber von Phlorrhizinhungerhunden nach Adrenalinapplikation Glykogen neugebildet, während das Fett schwindet.

Die gleiche Wirkung auf die phlorrhizindiabetische Fettleber konnte für das Insulin festgestellt werden. WERTHEIMER schließt aus seinen Versuchen, daß Insulin und Adrenalin die Kohlehydratbildung aus Fett in der Leber beschleunigen, glaubt aber, daß die beiden Hormone an verschiedenen Punkten der Stoffwechselregulation angreifen.

Bezüglich des Insulins vertrat LAUFBERGER die entgegengesetzte Auffassung: Durch Insulin werde die Umwandlung von Fetten in Kohlehydrat blockiert. Nachdem aber durch die neueren Arbeiten von BEST, DALE, HOET und MARKS⁷, von LESSER und BISSINGER⁸ und von CORI⁹ Haupttatsachen der Insulinwirkung — vermehrte Glykogenablagerung in den Organen, verbunden mit einer gesteigerten Zuckerverbrennung — experimentell gesichert sind, ist die Auffassung LAUFBERGERS¹⁰ unhaltbar geworden.

Das schnelle Verschwinden der Acetonkörper beim Diabetiker unter Insulininfluß wird allgemein mit der gesteigerten Kohlehydratoxydation in Zusammenhang gebracht. Es ist nun aber merkwürdig, daß dieses Hormon auch die Hungeracidose vermindert¹¹. Demnach müßte auch ein direkter Einfluß des Insulins auf die Umwandlung der Acetonkörper angenommen werden. GREVENSTUK und LAQUEUR¹² vertreten die Ansicht, daß intermediäre Synthesen der Acetonkörper durch Insulin gefördert würden. In diesem Zusammenhange gewinnt die schon erwähnte Anschauung GEELMUYDENS, daß die Acetonkörper Zwischen-

¹ VELICH: Virchows Arch. **184**, 345 (1906).

² EPPINGER, H., W. FALTA u. C. RUDINGER: Z. klin. Med. **66**, 1 (1908).

³ ROUBITSCHKE, R.: Pflügers Arch. **155**, 68 (1914).

⁴ RINGER, A. J. H.: J. exper. Med. **12**, 105 (1910).

⁵ POLLAK: Arch. f. exper. Path. **61**, 166 (1909).

⁶ WERTHEIMER, E.: Pflügers Arch. **213**, 287 (1926).

⁷ BEST, DALE, HOET u. MARKS: Proc. roy. Soc. Lond. (B) **100**, 32 (1926).

⁸ LESSER, E. J. u. BISSINGER: Biochem. Z. **168**, 398 (1926).

⁹ CORI, C. F. u. G. T. CORI: J. of biol. Chem. **70**, 557 (1926).

¹⁰ LAUFBERGER, W.: Klin. Wschr. **1924**, 264.

¹¹ MEZGER, H.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., S. 131. Kissingen 1924 u. München 1924.

¹² Zusammenfassende Insulinliteratur: GREVENSTUK, A. u. E. LAQUEUR: Erg. Physiol. **23** H. 1 (1925). — STAUB, H.: Insulinmonographie. Berlin 1925. — Erg. inn. Med. **31**, 121 (1927). — MACLEOD, J. J. R.: Monographie aus dem Gesamtgeb. d. Physiol. Berlin 1927.

stufen der Zuckerbildung aus Fett seien, ein besonderes Interesse (s. S. 658). Die Acetonkörperbildung in der isolierten Leber wird durch Insulin nicht beeinflusst¹.

f) Energielieferung bei der Muskelkontraktion durch Fett. Die „Quelle der Muskelkraft“ ist im Rahmen des Gesamtstoffwechsels in Beitrag RUBNER S. 144 behandelt worden. Hier interessiert nur die Frage: Wie lassen sich unsere bisherigen Kenntnisse über den Kohlehydratstoffwechsel der Muskulatur mit der Tatsache vereinbaren, daß auch bei intensiver Muskelarbeit die Energieproduktion bilanzmäßig durch eine reine Fettverbrennung bestritten werden kann².

MEYERHOF und HIMWICH³ fanden bei Ratten, daß der R.Q. des *isolierten* Muskels auch immer dann gleich 1 ist, wenn der R.Q. des Gesamtorganismus eine ausschließliche oder vorwiegende Fettverbrennung anzeigt. Im Gegensatz hierzu stehen allerdings die weiter unten erwähnten Untersuchungen von HIMWICH und ROSE und HIMWICH und CASTLE⁴.

Ob nun die Energieproduktion des Muskels tatsächlich, wie heute allgemein angenommen wird, durch ausschließlichen Kohlehydratumsatz bestritten wird oder nicht, soviel dürfte jedenfalls aus den bisherigen Untersuchungen⁵ über die Muskelkontraktion mit Sicherheit hervorgehen, daß die Muskeltätigkeit mit einem ungeheuren Kohlehydratumsatz verbunden ist.

Die endotherme Rückumwandlung der bei der Kontraktion gebildeten Milchsäure zu Kohlehydrat wird zwar im *isolierten* Muskel, wie MEYERHOF, gezeigt hat, durch Oxydation von Milchsäure oder Kohlehydrat bestritten, im Gesamtorganismus aber wird ein großer Teil der Milchsäure durch die Zirkulation fortgeschwemmt⁶ und höchstwahrscheinlich in der *Leber*⁷ zu Kohlehydrat wieder aufgebaut, wobei die Energie für diesen endothermen Regenerationsprozeß⁸ mit großer Wahrscheinlichkeit auch durch gleichzeitige Fettverbrennung aufgebracht werden kann.

Daß die Fette bei der Muskelarbeit im allgemeinen völlig isodynam wirken, geht schon aus älteren Untersuchungen der ZUNTZschen Schule⁹ hervor; eine indirekte Verwendung der Fette bei der Muskeltätigkeit, eine intermediäre Umbildung in Kohlehydrat, müßte aber nach ZUNTZ mit einem größeren Energieverlust verbunden sein.

Wenn nun auch, wie KROGH und LINDHARD¹⁰ und ANDERSON und LUSK¹¹ in neueren Untersuchungen gezeigt haben, eine bestimmte Muskelarbeit bei Kohlehydratnahrung tatsächlich mit geringerer Gesamtenergieproduktion ausgeführt werden kann als bei Fetternahrung, so deutet dies noch nicht unbedingt auf eine intermediäre Umwandlung von Fett in Kohlehydrat. Man könnte vielmehr annehmen, daß der Organismus nicht imstande ist, die Exothermie der Fettverbrennung für die endotherme Rückumwandlung der Milchsäure in der Leber verlustlos auszunutzen und daß es dadurch zu einer größeren Gesamtenergieproduktion kommt. Die Annahme einer Kohlehydratbildung aus Fett als unmittelbare Folgeerscheinung der Muskeltätigkeit erscheint zunächst entbehrlich.

¹ RAPER, H. S. u. E. C. SMITH: J. of Physiol. **62**, 17 (1926).

² LUSK, G.: Biochem. Z. **156**, 334 (1925).

³ MEYERHOF, O. u. H. E. HIMWICH: Pflügers Arch. **205**, 415 (1924).

⁴ HIMWICH, H. E. u. W. B. CASTLE: Zitiert auf S. 619.

⁵ EMBDEN, G.: Chemismus der Muskelkontraktion. Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. **8**, 41. — MEYERHOF u. HILL: Erg. Physiol. **22**, 299 (1923).

⁶ JANSSEN, S. u. H. JOST: Hoppe-Seylers Z. **148**, 41 (1925).

⁷ EMBDEN, G.: Ther. Mh. **32** (Sept.), 315 (1918).

⁸ EMBDEN, G. u. H. JOST: Hoppe-Seylers Z. **165**, 224 (1927).

⁹ HEINEMANN, H. N.: Pflügers Arch. **83**, 441 (1901). — FRENZEL, J. u. F. REACH: Pflügers Arch. **83**, 477 (1901).

¹⁰ KROGH, A. u. J. LINDHARD: Biochem. J. **14**, 290 (1920).

¹¹ ANDERSON, R. J. u. G. LUSK: J. of biol. Chem. **32**, 421 (1917).

Bedenkt man jedoch, daß der Muskel nach der Tätigkeit gesteigerte Atmung aufweist und daß die hier stattfindenden Oxydationsprozesse, wie bisher angenommen wurde, unter ausschließlicher Kohlehydratverbrennung vor sich gehen, berücksichtigt man ferner, daß alle Oxydationsprozesse in den Zellen mit einem gewissen Zuckerverbrauch verbunden sind, wie dies die Notwendigkeit eines bestimmten Zuckerspiegels im Blute zeigt, so ist die körperliche Leistungsfähigkeit des kohlehydratarmen Organismus nur dann verständlich, wenn man eine fortlaufende Ergänzung der Kohlehydratvorräte durch Neubildung aus anderen Nährstoffen annimmt.

Daß diese Neoglykogenie *nicht* oder *nicht allein* auf Kosten von Eiweiß erfolgt, wird dadurch wahrscheinlich gemacht, daß der Eiweißstoffwechsel im allgemeinen durch Muskulararbeit nicht erheblich gesteigert wird¹.

Selbst wenn man aus dem von HIMWICH und ROSE² und HIMWICH und CASTLE³ gefundenen niedrigen RQ. ruhender und tätiger Warmblütermuskulatur zur Folgerung geneigt ist, daß auch im Warmblütermuskel unter Umständen Fett verbrannt wird (vgl. FLASCHENTRÄGER, zitiert auf S. 626), so kommt man unseres Erachtens bei dem ungeheuren Kohlehydratbedarf des tätigen Muskels nicht ohne die Annahme aus, daß an irgendeiner Stelle, sei es im Muskel selbst oder in der Leber, im Bedarfsfalle Kohlehydrat aus Fett neu gebildet werden kann.

Im voranstehenden Abschnitt ist keine Tatsache enthalten, die eine Kohlehydratbildung aus Fett absolut sicher beweist. Aber viele der hier angeführten Erscheinungen würden uns verständlicher, wenn wir die Möglichkeit dieser Umwandlung annehmen. Wie S. 656 ausgeführt wird, verläuft der Umsatz des Fettes bzw. der Abbau der Fettsäuren mit einer relativ geringen Geschwindigkeit; eine Zuckerbildung aus den Teilprodukten des Fettabbaues wird dementsprechend niemals ein bestimmtes Ausmaß überschreiten können. Es isterner wahrscheinlich, daß jene Abbauprodukte der Fettsäuren, die für die Zuckerbildung in Betracht kommen, im normalen Organismus mit besonderer Leichtigkeit zu Endprodukten oxydiert und nur bei hochgradigem Kohlehydratmangel zur Zuckersynthese verwendet werden. Berücksichtigt man diese Gesichtspunkte, so verlieren manche Tatsachen, die gegen die Möglichkeit einer Zuckerbildung aus Fett sprechen, an Beweiskraft.

5. Fettablagerung.

Da das resorbierte Nahrungsfett zum überwiegenden Teil⁴ durch die Chylusgefäße unter Vermeidung der Portalwege ins große Venensystem abfließt, besteht die Möglichkeit, daß die Fette zu den Körperzellen gelangen, ohne in der Leber eine Umwandlung erfahren zu haben.

Das Depofett. Zusammen mit dem im Körper selbst aus Kohlehydraten und Eiweiß gebildeten Fett wird das überschüssige Nahrungsfett zunächst an bestimmten Stellen gespeichert. So entstehen die umfangreichen Fettdepots der Unterhaut (Panniculus adiposus) und der Bauchhöhle, hauptsächlich um Niere und Pankreas, im Mesenterium und im Omentum majus.

¹ Die vermehrte Stickstoffausscheidung muß außerdem nach den neueren EMBDENSCHEN Untersuchungen jedenfalls zum Teil auf die bei der Muskelatmung zerfallende Adenylsäure zurückgeführt werden. [EMBDEN, G.: Klin. Wschr. **1927**, 628. — Siehe auch E. P. CATHCART u. W. A. BURNETT: Proc. roy. Soc. Lond. **B 99**, 405 (1926).]

² HIMWICH, H. E. u. M. J. ROSE: Amer. J. Physiol. **81**, 485 (1927).

³ HIMWICH, H. E. u. W. B. CASTLE: Amer. J. Physiol. **83**, 92 (1927). Siehe ferner E. A. DOISY u. J. W. BECKMANN: J. of biol. Chem. **54**, 683 (1922).

⁴ BLOOR, W. R.: Physiologic. Rev. **2**, 92 (1922).

Bei Fettansatz wird zuerst das Unterhautzellgewebe mehr und mehr in Fettgewebe umgewandelt, wobei fixe und lockere Zellen der Blutcapillaren eine phagocytäre Tätigkeit gegenüber den im Blut vorhandenen Fettstäubchen entfalten sollen¹. Erst in zweiter Linie werden die Fettdepots der Bauchhöhle gefüllt². Beim normalen wohlgebildeten Menschen beträgt das Fett bis zu 18% des Körpergewichts; bei gemästeten Tieren kann es 30—40% des Lebendgewichts ausmachen³. Über die Verteilung auf die einzelnen Gewebe s. MOECKEL⁴.

GIERKE⁵ und BEST⁶ konnten mittels bestimmter Färbemethoden im Fettgewebe Glykogen nachweisen und gründeten darauf die Anschauung, daß die Kohlehydrate an den Depotstellen selbst in Fett umgewandelt würden. Diese Auffassung, die auch schon ROSENFELD⁷ vertrat, ist in allerletzter Zeit durch chemische Untersuchungen bestätigt worden. WERTHEIMER⁸ konnte bei Hunden, die längere Zeit gehungert hatten, als erstes Zeichen einer Fettneubildung nach Fütterung mit Kohlehydraten bis zu 6% Glykogen an den Depotstellen nachweisen. Versuche mit isoliertem Gewebe sprechen dafür, daß diese Glykogenmengen an Ort und Stelle in Fett umgewandelt werden. WERTHEIMER weist darauf hin, daß demnach dem Fettgewebe eine große stoffwechselchemische Bedeutung zukommt, da es nicht nur Kohlehydrate in Fett umzuwandeln vermag, sondern auch in der Lage ist, selbst Glykogen aufzubauen.

Wie schon erwähnt, kommt das überschüssig aufgenommene Nahrungsfett fast ganz zur Ablagerung⁹. Schon in der VOITSchen Epoche konnte HOFMANN¹⁰ Ansatz von Nahrungsfett endgültig beweisen.

Der Gedanke, körperfremde Fette im Organismus zum Ansatz zu bringen, um dadurch die Herkunft des Depotfettes zu beweisen, geht auf KÜHNE zurück. LEBEDEFF¹¹ gelang zum ersten Male die experimentelle Durchführung bei hungern den Hunden mit Leinöl und Hammeltalg. MUNCK¹² hatte gleichen Erfolg mit Rüböl. Die Ergebnisse dieser Forscher hat dann später ROSENFELD¹³ vollkommen bestätigt und erweitert. Er konnte den angesetzten Hammeltalg noch nach 4 Wochen in fast reiner Form nachweisen. Über Versuche mit gefärbten Fetten s. S. 622.

Nach Verfütterung von Fetten mit einem größeren Gehalt an niederen Säuren (Butter) werden anscheinend nur die höheren Fettsäuren angesetzt, die ersteren aber im Stoffwechsel verbrannt. Nach subcutaner Zufuhr ist das Butterfett in seiner ursprünglichen Zusammensetzung an typischen Ablagerungsstellen, vor allem in der Bauchhaut, nachweisbar und wird wie das übrige Depotfett im Hunger verbrannt (LEUBE¹⁴).

Die Qualität des Unterhautfettes ändert sich mit dem Lebensalter. Der Säugling hat ein relativ hochschmelzendes Fett¹⁵. Der Gehalt an ungesättigten Fettsäuren ist geringer als beim Erwachsenen.

¹ BLOOR, W. R.: Zitiert auf S. 619. ² FORSTER, J.: Z. Biol. **12**, 448 (1876).

³ VOIT: Physiologie des Stoffwechsels **1881**, 404.

⁴ MOECKEL, K.: Pflügers Arch. **108**, 189 (1905).

⁵ GIERKE: Verh. dtsch. path. Ges. **1906**, 182.

⁶ BEST: Verh. dtsch. path. Ges. **1906**, 184.

⁷ ROSENFELD, G.: Allg. med. Zentral-Ztg **1904**, Nr 50.

⁸ WERTHEIMER, E.: Ronas Ber. **42**, 547 (1928).

⁹ GRAFE, E.: Erg. Physiol. **21** II, 1 (1923).

¹⁰ HOFMANN, FR.: Z. Biol. **8**, 153 (1872).

¹¹ LEBEDEFF, A.: Zbl. med. Wiss. **8**, 1 (1882). — RADZIEJEWSKI, S.: Virchows Arch. **43**, 268 (1868).

¹² MUNCK, J.: Virchows Arch. **95**, 407 (1884).

¹³ ROSENFELD, G.: Erg. Physiol. **1**, I, 674 (1902).

¹⁴ LEUBE, W.: Verh. d. 13. Kongr. f. inn. Med. **1895**, 418 — Siehe hierzu H. WINTERNITZ: Z. klin. Med. **50**, 80 (1903) — 23. Kongr. f. inn. Med. **1906**, 529.

¹⁵ SIEGERT, F.: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **1**, 183 (1902). — (CZERNY u. KELLER: Des Kindes Ernährung I, S. 589. Leipzig 1906.

Das **Zellfett** ist vor dem Depotfett durch einen größeren Gehalt an ungesättigten Fettsäuren¹ und durch einen bestimmten Anteil an Phosphoriden ausgezeichnet. Dieser letztere kann nach RUBOW² 50% und mehr betragen. Die Jodzahl des Depotfettes schwankt nach HARTLEY³ zwischen 40 und 75, die des Organfettes zwischen 110 und 140. ABDERHALDEN und BRAHM⁴ zeigten an Hunden, die mit Rüböl bzw. Hammeltalg gefüttert wurden, daß Zellfett immer seinen typischen Schmelzpunkt behält, während das Depotfett sich mit der Art des Nahrungsfettes ändert. Als Zellfett wurde in diesen Untersuchungen jener Anteil angesprochen, der erst nach peptischer Verdauung mit Äther extrahiert werden konnte.

Die Tatsache, daß die Organe, besonders in getrocknetem Zustande, nur schwer mit Äther erschöpft werden können, ist schon lange bekannt⁵. NERKING⁶ glaubte, daß das schwer extrahierbare Fett an das Eiweiß chemisch gebunden wäre; ebenso nahm MANSFELD⁷ eine lockere Bindung zwischen Fett und Eiweißkörpern an, die eine besondere Bedeutung für den Übertritt des Fettes aus dem Blut in die Gewebe haben sollte. Er glaubte, daß das Blutfett normalerweise zum großen Teil in „gebundenem“, bei der Phosphorvergiftung aber ausschließlich „in freiem Zustande“ vorhanden wäre. Die Irrtümlichkeit dieser Vorstellungen wurde durch BERCZELLER⁸ nachgewiesen.

J. MÜLLER⁹ führt die „Maskierung“ des Blutfettes auf eine „Additionsverbindung“ zwischen Eiweiß und Fett zurück, die durch die Doppelbindungen der ungesättigten Fettsäuren ermöglicht werden soll. (Ausbleiben der Osmiumreaktion!)

Jedenfalls scheint das Fett in hochdisperser Form im Protoplasma verteilt zu sein, wobei sich Absorptionskräfte zwischen Eiweißkörpern und Fetten bemerkbar machen. Daß hierbei auch die ungesättigten Bindungen, insbesondere der Phosphatidfettsäuren, eine Rolle spielen, ist nicht auszuschließen. Für die vorwiegend physikalische Form der Bindung spricht vor allem die Tatsache, daß die Fette und auch die Phosphatide durch Alkohol völlig extrahiert bzw. durch Alkoholvorbehandlung vom Äther quantitativ aufgenommen werden¹⁰. Die Maskierung des Blutfettes scheint ebenso in erster Linie auf eine außerordentlich feine Emulgierung zurückzuführen sein. Darauf weist besonders der Umstand hin, daß bei cholämischen¹¹ Zuständen, also bei gleichzeitiger Anwesenheit von Gallensäuren im Blut, das vermehrte Fett völlig unsichtbar bleibt.

Das Depotfett wird bei Bedarf des Organismus mobilisiert und gelangt in die Leber zur weiteren Verarbeitung bzw. zur Verbrennung. Für die Fettmobilisation aus den Depots sind nach WERTHEIMER peripher angreifende Nervenregulationen verantwortlich. Dieser Forscher konnte zeigen, daß durch Rückenmarkdurchschneidung die Einwanderung des Depotfettes in die Leber bei phlorrhizinvergifteten Hunden völlig unterbunden wird¹².

¹ LEATHES, J. B.: Arch. f. exper. Path. **1908**, Suppl. 327. — LEATHES, J. B. u. L. MEYER-WEDELL: J. physiol. Proc. **38**, 27. Febr. 1909.

² RUBOW, V.: Arch. f. exper. Path. **52**, 173 (1905).

³ HARTLEY, P.: J. of Physiol. **36**, 17 (1907); **38**, 353 (1909).

⁴ ABDERHALDEN, E. u. C. BRAHM: Hoppe-Seylers Z. **65**, 330 (1910).

⁵ DORMEYER, C.: Pflügers Arch. **65**, 90 (1897).

⁶ NERKING, J.: Pflügers Arch. **85**, 330 (1901).

⁷ MANSFELD, G.: Pflügers Arch. **129**, 46 (1909) — Zbl. Physiol. **21**, 666 (1908).

⁸ BERCZELLER, L.: Biochem. Z. **44**, 193 (1912).

⁹ MÜLLER, J.: Hoppe-Seylers Z. **86**, 469 (1913).

¹⁰ BOGDANOW, E.: Pflügers Arch. **68**, 408 (1897). — RUBOW, V.: Arch. f. exper. Path. **52**, 173 (1905). — SHIMIZU: Biochem. Z. **28**, 237 (1910). Betr. Phosphatiden liegen auch noch unveröffentlichte Untersuchungen von SORG und JOST vor.

¹¹ FRIGL, J.: Biochem. Z. **90**, 1 (1918).

¹² WERTHEIMER: Pflügers Arch. **213**, 262 (1926).

Fettablagerung in den einzelnen Organen. Die Lunge ist das erste und einzige Organ, dessen Capillarnetz von dem gesamten resorbierten Nahrungsfett passiert wird. Daher lag es nahe festzustellen, wieweit das Lungengewebe das Blutfett aufnimmt. ROGER und BINET¹ fanden, daß das Blut des rechten Herzens einen um 10–20% höheren Fettgehalt als das Arterienblut aufweist. Die Ablagerung des Fettes in der Lunge konnte auch direkt nachgewiesen werden (s. S. 627, s. ferner BUSQUET und VISCHNIAC²). Die Untersuchungen über die „Lipopexie“ der Lunge gewinnen ein besonderes Interesse durch die gleichzeitig festgestellte Tatsache, daß Fette in der Lunge abgebaut werden können („Lipodierese“).

Fettaufnahme durch die normale Leber. Das Nahrungsfett scheint unter normalen Ernährungsbedingungen primär nur in geringem Maße von der Leber aufgenommen zu werden. Allerdings konnten JOANNOVICS und PICK³ sowie LEATHES⁴ eine primäre Fettspeicherung in der Leber schon durch eine den verfütterten Fetten entsprechende charakteristische Änderung der Jodzahl nachweisen. Andere Autoren⁵ stellten eine direkte Fettvermehrung dieses Organs nach abschließlicher Fettfütterung fest. Die erstgenannten Forscher machten ferner die interessante Beobachtung, daß das Fett in der Leber unter Auftreten von ungesättigten Bindungen dehydriert wird. Diese Befunde wurden in dem Sinne gedeutet, daß die Leber das Nahrungsfett zum großen Teil wenigstens vorübergehend aufnimmt und ebenso wie das Depotfett zum Verbrauch in den Organen vorbereitet, eine Annahme, die dadurch weiter gestützt wird, daß das eigentliche Zellfett immer eine höhere Jodzahl hat als das Depotfett. JAKOBSTHAL⁶ zeigte, daß gefärbte Fette in erster Linie in den Depots abgelagert werden und nur bei besonders großen Gaben auch in die Leber gelangen. RAPER⁷ glaubte, daß der Anteil des Nahrungsfettes, der in der Leber zur Ablagerung komme, von der Schnelligkeit der Resorption abhängig sei. Bei Fütterung mit Cocosnußöl fand er in der Leber nur 6%, bei intravenöser Injektion bis zu 60% der verabreichten Fettmenge wieder. Nach einigen Autoren⁸ ist der Leberfettgehalt im Hunger und bei Überernährung weitgehend konstant, jedenfalls im Hungerzustande niemals niedriger, sondern meist höher als bei gewöhnlicher Nahrung⁹.

Nach ROSENFELD¹⁰ enthält die Leber von Hungerhunden 10% Fett auf Trockensubstanz berechnet (entsprechend 3% des frischen Organs), bei gemischter Kost dagegen 6–8%. Werden nun Hungerhunde mit großen Fettmengen gefüttert, so steigt der Leberfettgehalt auf 25% der Trockensubstanz an; gibt man aber die gleichen Fettmengen zusammen mit Eiweiß oder Kohlehydrat, so findet reichliche Glykogenbildung statt, und das Nahrungsfett wird ausschließlich in den Depots abgelagert; der Leberfettgehalt zeigt einen Wert, der meist niedriger ist als der der Hungerleber. Die Aufnahme des Nahrungsfettes

¹ ROGER, H. u. L. BINET: Presse méd. **30**, 277 (1922).

² BUSQUET u. VISCHNIAC: C. r. Soc. Biol. **84**, Nr. 17, 852 (1921).

³ JOANNOVICS, G. u. E. P. PICK: Wien. klin. Wschr. **1910**, 573.

⁴ LEATHES, J. V.: The Fats Monogr. London 1908. — Siehe f.: J. B. LEATHES u. MEYER-WEDELL: J. of Physiol. **38**, Proc. 27. Febr. 1909.

⁵ GLÄSSNER, K. u. G. SINGER: Med. Klin. **1909**, 1935. — NOËL, R.: C. r. Soc. Biol. **86**, 120 (1922).

⁶ JAKOBSTHAL, E.: Verh. dtsch. path. Ges. **1909**, 380.

⁷ RAPER: J. of biol. Chem. **14**, 117 (1913).

⁸ TERROINE u. WEIL: J. Physiol. et Path. gén. **15**, 549 (1913). — MAYER, A., FR. RATHERY, G. SCHAEFFER u. E. F. TERROINE: C. r. Soc. Biol. **76**, 494 (1914).

⁹ MOTTRAM, V. H.: J. of Physiol. **36**, Proc. 22. Juni 1907. — JUNKERSDORF: Pflügers Arch. **186**, 238 (1921).

¹⁰ ROSENFELD, G.: Erg. Physiol. **2**, 1, insbes. S. 86.

ist also in der gesunden Leber nur von der Glykogenbildung abhängig. Selbst die Hungerleber bildet noch immer ausreichend Glykogen, um eine Einwanderung des Fettes aus den Depots in engen Grenzen zu halten. Bei ausschließlicher Fettmast wird das Nahrungsfett wenigstens vorübergehend aus dem Blute aufgenommen, kann aber durch vermehrte Glykogenbildung infolge Darreichung gemischter Nahrung sofort wieder verdrängt werden.

Der sich schon hieraus ergebende Antagonismus zwischen Glykogenansatz und Fettspeicherung in der Leber, auf den zum ersten Male ROSENFELD hingewiesen hat, läßt sich auch bei verschiedenen pathologischen Zuständen verfolgen, in denen eine primäre Glykogenarmut der Leber hervortritt.

Die pathologische Leberverfettung. Bei fast allen mit Fettleber einhergehenden Zuständen liegt eine gleichzeitige Störung der Kohlehydratassimilation mit Verminderung der Glykogenvorräte vor. Leberverfettung¹ wird beobachtet bei verschiedenen Formen des *Diabetes*, bei *konsumierenden Krankheiten*, besonders bei Tuberkulose² und nach Vergiftungen mit *Chloroform*, *Alkohol*, *Arsen* und besonders mit *Phosphor*. Über die Fettleber nach Überhitzung siehe LITTEN³.

Die Leber von pankreaslosen und phlorrhizinvergifteten Hunden nimmt bis zu 40% ihres Trockengehaltes an Fett auf.

Beim Diabetes mellitus des Menschen findet man in den zur Sektion kommenden Fällen meist keinen abnorm hohen Fettgehalt⁴, dagegen eine gewisse Phanterose⁵. Es ist anzunehmen, daß der Fettgehalt der Leber in früheren Stadien des Diabetes mellitus ebenso wie beim Pankreasdiabetes des Hundes weit über der Norm liegt. Doch liegen darüber keine Literaturangaben vor.

Bei der Phosphorvergiftung finden sich extreme Grade von Leberverfettung. In der Vortschen Epoche glaubte man sie auf eine Fettbildung aus Eiweiß zurückführen zu müssen. LEBEDEFF⁶ konnte demgegenüber aber durch seine klassischen Versuche an Hunden, die vorher mit körperfremden Fetten — Leinöl und Hammeltalg — gemästet worden waren, nachweisen, daß es sich um eine Fetteinwanderung aus den Depots handelt. Siehe auch ROSENFELD. Ganz entsprechend zeigt sich der Gesamtfettgehalt von phosphorvergifteten Tieren niemals höher, sondern meist niedriger, als der von normalen Vergleichstieren. Derartige Untersuchungen wurden von ATHANASIU⁷ und von TAYLOR⁸ an Fröschen, von KRAUS und SOMMER⁹ an Mäusen ausgeführt. Bei abgemagerten Tieren bleibt die Leberverfettung nach Phosphorvergiftung aus¹⁰.

Der Lecithingehalt der Leber nimmt bei der Phosphorvergiftung¹¹ absolut und prozentual ab. Wie die Untersuchungen von JOANNOVIC und PICK ergeben, ist die Neubildung der Phosphatide gestört (s. S. 628).

Auch die Phlorrhizinfettleber kommt durch Einwanderung von Depotfett zustande. Dies zeigte ROSENFELD (l. c.) an „Hammeltalgunden“.

¹ ROSENFELD, G.: *Erg. Physiol.* **2**, I, 50. — v. MERING u. MINKOWSKI: *Arch. f. exper. Path.* **26**, 371. — NAUNYN: *Der Diabetes mellitus*, 2. Aufl. Wien 1906.

² GOLDBERG, M.: *Klin. Wschr.* **1923**, Nr. 25, 1167.

³ LITTEN, M.: *Virchows Arch.* **70**, 10 (1877); s. hierzu NAUNYN: *Arch. f. exper. Path.* **18**, 149 (1884).

⁴ RUMPE, TH.: *Virchows Arch.* **174**, 163 (1903).

⁵ GEELMUYDEN: *Erg. Physiol.* **21** I, insbes. S. 313 314.

⁶ LEBEDEFF, A.: *Pflügers Arch.* **31**, 11 (1883); s. a. ROSENFELD.

⁷ ATHANASIU, J.: *Pflügers Arch.* **74**, 511 (1899).

⁸ TAYLOR, E.: *J. of exper. Med.* **4**, 399 (1899).

⁹ KRAUS, FR. u. A. SOMMER: *Hofmeisters Beitr.* **2**, 86 (1902).

¹⁰ SHIBATA, N.: *Biochem. Z.* **37**, 345 (1911). — SEKITA, N.: *Mitt. Kais. Univ. Tokio* **28**, 199 (1922).

¹¹ HEFFTER, A.: *Arch. f. exper. Path.* **28**, 97 (1890).

Bei allen Formen der pathologischen Leberverfettung macht sich der schon erwähnte Antagonismus zwischen Glykogen und Fettablagerung bemerkbar. Die Fettinfiltration der Leber geht immer mit gleichzeitigem Glykogenverlust einher, kann aber durch Kohlehydratfütterung¹, die einen gewissen Glykogenbestand der Leber gewährleistet, sogar bei der Phosphorvergiftung² eingeschränkt oder verhindert werden. Auch bei den hungernden Tieren findet eine „Ausheilung“ der Fettleber nach Phlorrhizin, Alkohol- und Chloroformvergiftung unter Fettschwund und gleichzeitiger Glykogenablagerung statt.

ROSENFELD mißt dem Glykogenschwund eine primäre Bedeutung bei. Das Fett hat gewissermaßen ein „Manko“ auszufüllen, während die glykogengefüllten Zellen „es verschmähen, Fett aufzunehmen“. Nach seiner Auffassung erhöht die Zelle bei den genannten Vergiftungen zunächst ihre Spannkraft durch vermehrte Oxydation von Kohlehydraten, dann aber werden Eiweiß und vor allem Fette aus den Depots zur Ergänzung der Energievorräte herangezogen.

GEELMUYDEN³ (l. c.) faßt den Antagonismus zwischen Glykogenbildung und Fettablagerung in der Leber in Zusammenhang mit der bei den genannten Zuständen meist nachweisbaren Lipämie⁴ und der gleichzeitig bestehenden Ketonurie unter einheitlichen Gesichtspunkten auf. Er glaubt, daß die durch die gestörte Kohlehydratassimilation ausbleibende Glykogenbildung eine Fetteinwanderung zur Leber in unmittelbarem Gefolge hat und daß unter diesen Bedingungen das Fett zur Bildung des Blutzuckers an Stelle des Glykogens herangezogen wird. Bei der Phosphorvergiftung kommt diese Tendenz infolge Verschiebung des Reaktionsgleichgewichtes Glucose—Milchsäure im Sinne einer Milchsäureanhäufung nicht zur Geltung.

Außerdem scheint aber bei der Phosphorvergiftung, wie auch GEELMUYDEN betont, irgendeine primäre Phase des Fettabbaues gestört zu sein (vgl. JOANNOVICS und PICK S. 628). So konnte ISAAC⁵ tatsächlich nachweisen, daß die Acetonkörperbildung in der isolierten Leber von Hunden, die mit Phlorrhizin und Phosphor vergiftet worden waren, wesentlich geringer ist, als in der gewöhnlichen Phlorrhizinfettleber, während die Oxydation der *niederen* Fettsäuren zu Acetessigsäure in der Phlorrhizin-Phosphorleber nicht vermindert ist.

Nach den Untersuchungen WERTHEIMERS⁶ geht die Fettspeicherung auch noch in der völlig entnervten Leber vor sich, dagegen bleibt sie nach Rückenmarksdurchschneidung aus. Demnach wird nur die Mobilisation des Fettes in den Depots durch Nervenregulation ausgelöst, nicht aber die Aufnahme des Fettes durch die Leber.

Pathologische Fettablagerung in anderen Organen. LEICK und WINKLER⁷ zeigten, daß das Depotfett auch in die Herzmuskulatur phosphorvergifteter Tiere einwandert. Nach RUBOW⁸ steigt der Gesamtfettgehalt des Herzens unter diesen Bedingungen um ca. 25% an, während der Lecithingehalt konstant bleibt. Gleichzeitig ist die Jodzahl des Herzmuskelfettes erhöht.

In den Nieren phosphorvergifteter Tiere ist weder der Gesamtfettgehalt

¹ ROSENFELD, G.: Verh. d. Kongr. f. inn. Med. **24**, 279 (1907).

² SHIBATA, N.: Biochem. Z. **37**, 345 (1911). — Siehe auch N. SEKITA: Mitt. Kais. Univ. Tokio **28**, 199 (1922).

³ GEELMUYDEN: Zus. Darst. **2**.

⁴ Über Lipämie s. Beitrag. — Siehe ferner G. BLIX: Acta med. scand. (Stockh.) **64**, 142 (1926).

⁵ ISAAC, S.: Hoppe-Seylers Z. **100**, 1 (1917).

⁶ WERTHEIMER, E.: Pflügers Arch. **213**, 262 (1926).

⁷ LEICK u. Winkler: Arch. f. exper. Path. **48**, 163 (1902).

⁸ RUBOW: Arch. exper. Path. **52**, 173 (1905).

sch der Phosphatidanteil erhöht (RUBOW)¹. Ebenso hatte ROSENFELD² schon festgestellt, daß der durchschnittliche Fettgehalt pathologisch verfetteter Nieren nicht höher ist, als der von normalen Organen.

Auch in den übrigen Organen, z. B. in der Skelettmuskulatur (RUBOW), ist eine absolute Zunahme des Fettgehaltes bei der sog. „Fettdegeneration“ nicht nachgewiesen worden. Die Pathologen neigen allerdings zu der Auffassung, daß in den meisten Fällen eine Fetteinwanderung stattfindet. Doch betonen diejenigen Forscher (s. ROSENFELD²), die die Organverfettung mit histologischen und chemischen Methoden zugleich untersucht haben, daß die mikroskopischen Bilder zu Trugschlüssen bezüglich der absoluten Fettvermehrung führen. Bei Zelldegenerationen in Niere und Skelettmuskulatur dürfte es sich wohl in erster Linie um ein Sichtbarwerden des vorher maskierten Zellfettes handeln. Darauf weist auch die Tatsache hin, daß man nach aseptischer Autolyse der Organe³ histologische Bilder erhält, die an „Fettdegeneration“ erinnern.

6. Lokalisation des Fettstoffwechsels in den verschiedenen Organen.

CHAUVEAU und SEEGEN vertraten die Ansicht, daß der Blutzucker die einzige unmittelbare Quelle der energetischen Leistungen des Tierkörpers wäre und daß die anderen Nährstoffe in der Leber in Kohlehydrat umgewandelt werden müßten. Die experimentellen Belege sind jedoch für diese Annahme nicht ausreichend. Allerdings steigt, wie schon S. 613 erwähnt wurde, nach Ausschaltung der Leber der R.Q. bei hungernden Tieren stark an, ein Befund, der dafür spricht, daß außerhalb der Leber vorwiegend Kohlehydrat verbrennt. Weiterhin zeigen die Untersuchungen von MAGNUS-LEVI über die Bildung niederer Fettsäuren in der Leber (s. S. 652), die Arbeiten von LEATHES und HARTLEY⁴, von JOANNOVICS und PICK⁵ über die Dehydrierung der Fettsäuren, und vor allem die Durchblutungsversuche EMBDENS, FRIEDMANNS und KINGS an isolierten Organen (s. S. 635 ff.), welche überragende Rolle der Leber im Fettstoffwechsel zukommt. LOMBROSO⁶ gelangt auf Grund von Durchblutungsversuchen zu dem Ergebnis, daß nur die Leber verdauender Tiere Fett verbrennen kann. Er deutet seine Untersuchungen, die auch auf pankreaslose Tiere ausgedehnt wurden, dahin, daß die ins Duodenum gelangende Magensalzsäure ein Pankreashormon freimacht, das die Fettverbrennung in der Leber ermöglicht. Im übrigen sei auf die zusammenfassende Darstellung von J. KAPFHAMMER⁷ hingewiesen, in der die Bedeutung der Leber für den Stoffwechsel, insbesondere auch für den Fettstoffwechsel, eingehend gewürdigt wird.

Aus Untersuchungen von EMBDEN und KALBERLAH geht hervor, daß, im Gegensatz zur Leber, die Skelettmuskulatur, Niere und Lunge nicht die Fähigkeit haben, bei Durchströmung in überlebendem Zustande Aceton zu bilden. Damit ist aber, wie die genannten Autoren selbst andeuten, noch nicht die Möglichkeit ausgeschlossen, daß während des Lebens auch außerhalb der Leber

¹ RUBOW: Zitiert auf S. 624. ² ROSENFELD: Zus. Darst. 10.

³ HAUSER, G.: Arch. f. exper. Path. **20**, 162 (1886). — KRAUS, F.: Arch. f. exper. Path. **2**, 174 (1887).

⁴ LEATHES: Zitiert auf S. 622. — HARTLEY, P.: J. of Physiol. **36**, 17 (1907); **38**, 353 (1909).

⁵ JOANNOVICS u. PICK: Wien. klin. Wschr. **1910**, 573.

⁶ LOMBROSO, U.: Ann. Chir. med. e Med. sper. **11**, H. 1, 78 (1921) — Arch. internat. Physiol. **18**, 484 (1921); **22**, H. 1, 9; H. 2, 137 (1923); **23**, 321 (1924). — Siehe hierzu auch CHACCO u. G. MANTARRO: Arch. di Sci. biol. **4**, Nr 3 4, 263 (1923). — SENCER, G.: Arch. internat. Physiol. **23**, 337, 348 (1924). — GENTILE, F.: Ebenda **23**, 357 (1924).

⁷ KAPFHAMMER, J.: Die Leber im Stoffwechsel. Oppenheims Handb., 2. Aufl., **9**, S. 1927.

intermediär Acetessigsäure entsteht, daß also auch in anderen Organen Fettsäuren abgebaut werden. Allerdings sind die Untersuchungsergebnisse, die eine Fettverbrennung in den übrigen Organen wahrscheinlich machen oder direkt beweisen, recht spärlich.

BAER¹ konnte nachweisen, daß von entlebten Fröschen Buttersäure und Acetessigsäure noch in beträchtlicher Menge zerstört wird und daß β -Oxybuttersäure in Acetessigsäure umgewandelt werden kann.

SNAPPER und GRÜNBAUM² fanden, daß in überlebenden isolierten Nieren niedere aromatische Fettsäuren in die entsprechenden β -Oxydationsprodukte umgewandelt werden. β -Oxybuttersäure wird in der Niere mit Leichtigkeit abgebaut, ohne daß Acetessigsäure in nachweisbaren Mengen auftritt³.

Die Frage nach dem Abbau der Fettsäuren in der Muskulatur ist von besonderer Wichtigkeit, weil damit das Problem der Energieproduktion bei der Muskelarbeit angechnitten wird. Nach unseren heutigen Kenntnissen werden bei der Muskelkontraktion bzw. in der nachfolgenden Erholungsperiode ausschließlich Kohlehydrate verbrannt. Der R.Q. des isolierten Frochsmuskels ist dementsprechend immer gleich 1.

Über die Untersuchungsergebnisse von HIMWICH und ROSE und HIMWICH und CASTLE, die bei der im Zusammenhang mit dem Gesamtorganismus durch bluteten tätigen und ruhenden Warmblütermuskulatur oft erheblich niedrigere R.Q. als 1 fanden, wurde schon S. 619 berichtet. Derartige Befunde⁴ sprechen ja für eine Oxydation von anderen Nährstoffen außer Kohlehydraten im Muskel, sie lassen aber infolge der technischen Schwierigkeiten vorläufig noch keine absolut sichere Deutung zu. Eher deuten schon die Ergebnisse von LAFON⁵, der im arteriellen Blute des *Musc. lev. labii sup.* des Pferdes und des Esels einen größeren Fettgehalt als im entsprechenden venösen Blute fand, auf einen Fettverbrauch in der Muskulatur. FLASCHENTRÄGER⁶ stellt die Befunde, daß anscheinend weder der leberlose Organismus (MANN und MAGATH⁷) noch der isolierte Warmblütermuskel (MEYERHOF und HIMWICH⁸) Fett verbrennen kann, den obenerwähnten Untersuchungsergebnissen von HIMWICH und Mitarbeitern gegenüber und folgert daraus, daß die Muskulatur nur im Zusammenhang mit der Leber, d. h. nur im intakten Gesamtorganismus Fett zu oxydieren vermag. Gelegentliche Befunde einzelner Forscher⁹, die eine Fettabnahme bei der Reizung isolierter Frochsmuskeln feststellten, konnten von WIENFIELD¹⁰ nicht bestätigt werden.

Dagegen geht aus einigen Untersuchungen hervor, daß der Lipoidgehalt bei der Muskelarbeit abnimmt. W. BIEDERMANN¹¹ zeigte mit einem besonderen histologischen Verfahren, bei dem die Präparate zunächst einer peptischen Einwirkung ausgesetzt wurden, daß der Phosphatidgehalt in künstlich gereizten Frochsmuskeln niedriger ist, als in entsprechenden Ruhemuskeln. Ebenso ist in seinen Untersuchungen der Lipoidgehalt der Vorderarmmuskeln bei gepaarten männlichen Fröschen geringer, als bei ungepaarten. Auch in Untersuchungen

¹ BAER, J.: *Biochem. Z.* **127**, 275 (1922).

² SNAPPER, J. u. A. GRÜNBAUM: *Biochem. Z.* **150**, 12 (1924).

³ SNAPPER, J., A. GRÜNBAUM u. J. NEUBERG: *Biochem. Z.* **167**, 100 (1926).

⁴ Ältere Literatur s. bei GEELMUYDEN: *Erg. Physiol.* **22**, 78 (1923).

⁵ LAFON, G.: *C. r. Ac. Sci.* **156**, 1248 (1913).

⁶ FLASCHENTRÄGER, B.: *Ber. Math. Phys. Kl. Sächs. Akad. d. Wiss.* **79**, 158 (1927).

⁷ MANN u. MAGATH: Zitiert auf S. 613.

⁸ MEYERHOF u. HIMWICH: Zitiert auf S. 618.

⁹ PALAZZOLO: *Arch. di Fisiol.* **11**, 558 (1913). — Siehe ferner E. BOGDANOW: *Pflüger Arch.* **68**, 408 (1897).

¹⁰ WIENFIELD: *J. of Physiol.* **49**, 171 (1915).

¹¹ BIEDERMANN, W.: *Erg. Biol.* **2**, 497 (1927).

in EMBDEN und Mitarbeitern¹ ist der Gehalt an unlöslicher Restphosphorsäure, die mit der Phosphatidphosphorsäure praktisch identisch ist², in ermüdeten Muskeln geringer als in unermüdeten. Jedenfalls scheint bei der Muskeltätigkeit eine Abspaltung von Phosphatidphosphorsäure stattzufinden und die Befunde^{2, 3}, daß der Phosphatidgehalt der verschiedenen Muskelarten von ihrer Aktivität bzw. ihrer Dauerleistungsfähigkeit abhängig ist, könnten vielleicht auch in dem Sinne gedeutet werden, daß der Fettsäureanteil der Phosphatide ein Energieservoir darstellt, das je nach der Inanspruchnahme der Muskulatur verschieden voll ist.

In Untersuchungen von EVANS⁴ am Herz-Lungen-Präparat schwankte der RQ. des Herzens zwischen 0.65—0.95. Dabei zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit des RQ. von der Fütterungsart der Tiere vor dem Versuch. Nach kohlehydratreicher Ernährung wurden RQ. von 0.81—0.94, nach kohlehydratärmer Fütterung von 0.80—0.72 gefunden mit Ausnahme eines Versuchs, in dem ein RQ. von 0.88 beobachtet wurde. Es ergeben sich also für das Herz respiratorische Quotienten, die ganz beträchtlich unter der Einheit liegen und für eine Oxydation von Nichtkohlehydraten sprechen. Mit Rücksicht auf den reichlichen Gehalt des Herzmuskels an Phosphatiden mit ungesättigten Fettsäuren (s. S. 628) darf man vielleicht doch mit der Möglichkeit rechnen, daß die Energie der Herzarbeit entweder durch direkte Fettverbrennung bestritten werden kann oder aber daß im Herzmuskel selbst eine Umbildung von Fettsäuren in Kohlehydrat erfolgt. Die letzte Möglichkeit ziehen auch STARLING und EVANS in Betracht⁵.

Nach neueren Untersuchungen von ROGER und BINET⁶ scheint auch die Lunge am oxydativen Fettabbau beteiligt zu sein. Seit 622 wurde schon erwähnt, daß die Lunge Fett aus dem Blute aufnimmt, ein Vorgang, den die Autoren als Lipopexie bezeichnen. Sie arbeiteten an Hunden, bei denen künstliche Respiration eingeleitet war. Nach Öffnung des Thorax wurde der Fettgehalt der Lunge in exsidierten Proben direkt untersucht. Es zeigte sich, daß nach Ölinjektion das zuerst reichlich aufgenommene Fett im Verlauf von wenigen Stunden verschwindet, auch dann, wenn die Zirkulation unterbunden ist. In Lungenteilen, die aber durch Unterbindung des Bronchus von der Außenluft abgeschlossen sind, bleibt die Zerstörung des Fettes bedeutend zurück. Die Autoren glauben, daß es sich bei diesem Vorgang um einen oxydativen Abbau des Fettes handelt („Lipodierese“).

Die genannten Forscher haben ferner Untersuchungen über das Verhalten des Fettes bei der aseptischen Autolyse angestellt; nach 18 Stunden ergab sich im Brei aus Leber, Lunge, Niere und Pankreas ein Fettverlust von 30—40%, während in der Muskulatur ein Verschwinden des Fettes nur in sehr geringem Maße nachweisbar war. Gleichzeitig konnten die Autoren die alten Befunde von MICHAELIS und COHNSTEIN⁷ über „Lipolyse“ bestätigen und weiter zeigen, daß das Fett im arteriellen Blute in wesentlich größerem Ausmaße verschwindet als im venösen Blut, daß aber durch Sauerstoffdurchlüftung des venösen Blutes diese verminderte Fähigkeit nicht gesteigert werden kann; es wird daher angenommen, daß das venöse Blut seine Fähigkeit zur Lipodierese erst nach Passage der Lunge wieder erhält. LOMBROSO⁸ hat bei der Organautolyse ähnliche Ergebnisse erhalten.

¹ EMBDEN, G. u. E. ADLER: Hoppe-Seylers Z. **113**, 201 (1921). — COHN, F.: Ebenda **113**, 253.

² SORG: Unveröffentlichte Untersuchungen.

³ BLEGER, W. R.: J. of biol. Chem. **72**, 327 (1927). — Siehe ferner G. EMBDEN: Dies. Landb. Bd. 8.

⁴ EVANS, C. L.: J. of Physiol. **47**, 407 (1914).

⁵ STARLING u. EVANS: J. of Physiol. **49**, 67 (1914).

⁶ ROGER, H., L. BINET: C. r. Soc. Biol. **88**, 1079 (1923). — Presse méd. **1922**, 277.

⁷ Dieselben u. J. VERNE: C. r. Soc. Biol. **88**, 1140 (1923).

⁸ MICHAELIS, H. u. W. COHNSTEIN: Pflügers Arch. **65**, 473 (1897); **69**, 76 (1898).

⁹ LOMBROSO, U.: Arch. internat. Physiol. **22**, H. 1, 9 (1923).

7. Beziehungen zwischen Fetten und Phosphatiden.

LEATHES¹ konnte experimentell beweisen, daß die gesättigten Fettsäuren (Palmitinsäure, Stearinsäure) in der Leber dehydriert werden, was sich in einer Zunahme des Jodbindungsvermögens ausdrückt. Nach Verfütterung von Kakao-butter (Jodzahl 35) oder Lebertran (Jodzahl 150) sind diese Fette durch eine entsprechende Änderung des Jodbindungsvermögens des Leberfettes nachweisbar. Die Jodzahl des letzteren ist aber immer erheblich höher, als die des verfütterten Fettes und die des Depotfettes. Da auch die Jodzahl des Zellfettes immer wesentlich höher als die des Depotfettes ist (s. S. 621), nimmt LEATHES an, daß die Fette in der Leber für den Verbrauch in den Organen vorbereitet werden. Dabei scheint ihre Umwandlung in Phosphatide von besonderer Bedeutung zu sein.

Nach den Untersuchungen von KENNAWAY und LEATHES² und von HARTLEY³ sind die ungesättigten Fettsäuren vorzugsweise in den *Phosphatiden* enthalten. Das Neutralfett von Leber und anderen Organen enthält zwar ebenfalls reichlich ungesättigte Fettsäuren, jedoch ist die Jodzahl der nach Spaltung der Phosphatide gewonnenen Fettsäuren immer wesentlich höher. Nach ERLANDSEN⁴ sind die beiden Fettsäureradikale im Lecithinmolekül des Herzmuskelfettes so wasserstoffarm, daß sie jedenfalls teilweise der Linol- oder Linolensäurereihe angehören müssen. LEVENE und SIMMS⁵ konnten im Leberlecithin neben gesättigten Fettsäuren ungesättigte Säuren nachweisen, die bis zu vier Doppelbindungen hatten. Über das Jodbindungsvermögen des Eidotterlecithins s. HENRIQUES und HANSEN⁶.

JOANNOVICS und PICK⁷ machten die interessante Entdeckung, daß der Gehalt der Leberphosphatide an ungesättigten Fettsäuren vom Nahrungsfett abhängt. Wird Lebertran verfüttert (Jodzahl 150), so steigt das Jodbindungsvermögen der Phosphatidfettsäuren in der Leber auf den entsprechenden Wert des Lebertrans an, um nach einiger Zeit wieder abzusinken. Hier sei ein Beispiel aus den Untersuchungen der letztgenannten Autoren angegeben.

	Phosphatid- gehalt der Leber %	Jodzahl der Phosphatid- fettsäuren nach Verseifung %
Hungerhund	2,34	120,43
Normaler, gewöhnlich gefütterter Hund in Verdauung . .	2,29	101,70
Mit Lebertran gefütterter Hund in Verdauung.	2,23	151,04
Nach 25 Stunden	2,56	101,65

Ein besonderes Interesse dürfte auch die Verteilung der ungesättigten Fettsäuren auf Neutralfett und Phosphatide beim Pankreasdiabetes und bei der Phosphorvergiftung bieten. In der Leber pankreasloser Tiere weist das Gesamtfett wegen der starken Überflutung der Leber mit Depotfett eine niedrige Jodzahl auf, selbst nach Fütterung mit Lebertran, während die Phosphatide wiederum eine besonders hohe Jodzahl ergeben. Bei der

¹ LEATHES, J. B.: The fats. Monograph. London 1908. — LEATHES, J. B. u. MEYER-WEDELL: J. of Physiol. **38**, Proc. 27. Febr. 1909. — LEATHES, J. B.: Arch. f. exper. Path. Suppl.-Bd. 1908 — Lancet **1909**, 593.

² KENNAWAY, G. L. u. J. B. LEATHES: Lancet, Jan. 1909, 95.

³ HARTLEY, P.: J. of Physiol. **38**, 353 (1909).

⁴ ERLANDSEN, A.: Hoppe-Seylers Z. **51**, 71 (1907).

⁵ LEVENE, P. A. u. H. S. SIMMS: J. of biol. Chem. **48**, 185 (1921). — Siehe ferner P. A. LEVENE u. J. INGVALDSEN: J. of biol. Chem. **43**, 369 (1920).

⁶ HENRIQUES u. HANSEN: Skand. Arch. Physiol. **14**, 390 (1903).

⁷ JOANNOVICS, G. u. P. PICK: Wien. klin. Wschr. **23**, 573 (1910).

osphorvergiftung ist die Fähigkeit der Leber, Phosphatide mit hoher Jodzahl zu bilden, ründet. Dies ist um so interessanter, als sich hier auch deutliche Störungen für den bau der höheren Fettsäuren nachweisen lassen (s. S. 624).

Aus den geschilderten Untersuchungen scheint hervorzugehen, daß der stumsatz in den Organen mit der Phosphatidbildung im Zusammenhang ht. Es ist nun tatsächlich bemerkenswert, daß außer der Leber gerade Niere ad Herz, deren Stoffwechselgröße auf Gewichtseinheit bezogen, ein hohes einfaches derjenigen aller anderen Organe beträgt¹, durch einen besonders phen Phosphatidgehalt ausgezeichnet sind. Es sei hier daran erinnert, daß here, auf Seite 626 ff. schon erwähnte Untersuchungsergebnisse eine Beteiligung

Tabelle 1.

	Leber ^a	Niere ^a	Herz ^a	Muskel ^a	Blut ^a	
Gesamt- tgehalt ^b * (inkl. Phos- phatide)	6,36—12,34	21,28—14,06	14,58—10,85	18,6—10,57		Prozent der Trocken- substanz
	9,94	16,74	12,57	13,98		
	2,65				0,59	Prozent der frischen Substanz
Phosphatid- gehalt	5,99—9,45	8,66—6,66	7,54—8,80	4,44—5,25		Prozent der Trocken- substanz
	7,63	7,71	8,29	4,83		
	1,39—2,23	1,93	2,8—3,2	0,8—1,9	0,32—0,4	Prozent der frischen Substanz
Stoff- wechsel- größe ^c	50 ccm	340 ccm	350 ccm	32 ccm		ccm O ₂ pro kg/min

on Herz und Niere am Fettstoffwechsel wahrscheinlich machen, und die Mög-
lichkeit wäre daher weiterhin zu prüfen, ob nicht die hier reichlich vorhandenen
phosphatide ein Reservebrennmaterial darstellen⁶.

In der voranstehenden Tabelle sind Fett und Phosphatidgehalt einiger Organe nach
Ergebnissen verschiedener Autoren zusammengestellt. In der 3. Horizontalreihe ist
e Stoffwechselgröße in ccm O₂ pro kg bei Tätigkeit angegeben.

BLOOR⁷ betrachtet das Lecithin nicht nur als Vorläufer, „precursor“, des
rganisches, sondern auch als eine wichtige Transportform der Fettsäuren
n Organismus. Der Forscher konnte zeigen, daß der Phosphatidgehalt des
lutes, insbesondere der Erythrocyten, während der Fettassimilation stark

¹ LOEWY, A.: Oppenheimers Handb. d. Biochemie. 1. Aufl., Erg.-Bd. 212 (1913).

² HEFFTER, A.: Arch. f. exper. Path. **28**, 97 (1891).

³ RUBOW: Arch. f. exper. Path. **52**, 173 (1905).

⁴ BLOOR, W. R.: J. of biol. Chem. **24**, 447 (1916).

⁵ LOEWY, A.: Oppenheimers Handb. d. Biochemie. 1. Aufl., Erg.-Bd., 212 (1913).

⁶ Vgl. die Ausführungen auf S. 627.

⁷ Physiologie, Rev. **2**, 92 (1923).

* Der Gesamtfettgehalt wurde in den älteren Untersuchungen als Ätherextrakt des
trockneten mit Alkohol vorbehandelten Materials bestimmt. Extreme Werte sind in den
untersuchungen Heffters unberücksichtigt geblieben.

zunimmt¹; er deutet seine Befunde in dem Sinne, daß die Fette in Form von Phosphatiden den Organen und Ablagerungsstätten zugeführt werden.

Diese Auffassung wird weiterhin durch interessante Feststellungen über die Herkunft des Milchfettes illustriert. MEIGS, BLATHERWICK und CARY² untersuchten das arterielle und das venöse Blut der Brustdrüsen von milchgebenden Kühen und bestimmten im Plasma anorganische und Lipoidphosphorsäure; dabei ergab sich, daß während der Milchsekretion Phosphatide aus dem Blut aufgenommen werden unter gleichzeitiger Abgabe anorganischer Phosphorsäure. Die Unterschiede im arteriellen und venösen Blut sind groß genug, um das gesamte Milchfett aus den Phosphatiden des Blutes abzuleiten. Da nun in der Milch alle Fettsäuren mit gerader C-Atomzahl von C₂ bis C₁₈ enthalten sind, da sich also hier geradezu ein Abbauschema der β -Oxydation (s. S. 635) ergibt, sprechen die Ergebnisse der amerikanischen Autoren auch für die Auffassung, daß die Phosphatide für den Abbau der Fette von besonderer Bedeutung sind. BLOOR weist mit Recht darauf hin, daß das Lecithin wegen seiner hohen Dispersität im wässrigen Medium den Zellen leicht zugeführt werden kann, daß ferner die Bedingungen der fermentativen Aufspaltung für die Phosphatide in den Organen wahrscheinlich günstiger sind als für die Fette³.

Neuerdings hat BLOOR⁴ gezeigt, daß die ungesättigten Fettsäuren im Blutplasma des Rindes hauptsächlich als Cholesterinester vorhanden sind; in der Muskulatur aber sind sie hauptsächlich in den Phosphatiden, und im Herzen zum größten Teil in der Kephalfraction enthalten, die in den Untersuchungen des genannten Forschers ca. 6% Arachidonsäure und 45% Linolsäure ergab. Demnach werden die für die weitere Oxydation leicht angreifbaren ungesättigten Fettsäuren von der Leber zu den Organen hauptsächlich als Cholesterinester transportiert und hier wahrscheinlich in Phosphatidbindung übergeführt.

III. Chemismus des intermediären Fettstoffwechsels.

1. Allgemeiner Überblick und Methodisches.

Diejenigen intracellulären chemischen Vorgänge, die sich in kontinuierlicher Folge vollziehen und deren Reaktionsprodukte gleichzeitig verlaufenden chemischen Prozessen unterliegen oder solchen entstammen, sind der direkten Untersuchung fast völlig unzugänglich. Der direkte Nachweis der Milchsäure ist nur deshalb möglich, weil sich diese Säure als anaerobes Spaltprodukt der *Kohlehydrate* anhäuft, das erst in zweiter Phase oxydativ abgebaut wird. Im allgemeinen kommt es bei der Leichtigkeit, mit der die chemischen Einzelreaktionen in der Zelle verlaufen, niemals zur Anhäufung von Intermediärprodukten. Die Fixierung der Acetaldehydstufe beim Kohlehydratabbau durch chemisch Abfangmittel (NEUBERG) stand bis in die allerletzte Zeit einzigartig da.

Neuerdings glaubten KOSTYTSCHEW⁵ und SOLDATENKOV mit ähnlicher Methodik auch Brenztraubensäure und Methylglyoxal bei der Milchsäuregärung und die letztgenannte Substanz auch bei der alkoholischen Gärung als Zwischenprodukt nachgewiesen zu haben, dabei wurde Semicarbacid als Abfangmittel benutzt (vgl. hierzu aber NEUBERG u. KOBEL⁶).

¹ BLOOR glaubt, daß die Phosphatidbildung bei der Fettresorption in den roten Blutkörperchen erfolgt. Im Zusammenhang damit dürfte es von Interesse sein, daß eine Bildung von Glycerinphosphorsäure in den roten Blutkörperchen bei der Glykolyse wahrscheinlich gemacht werden konnte. [JOST, H.: Hoppe-Seylers Z. **165**, 171 (1927).]

² MEIGS, BLATHERWICK u. CARY: J. of biol. Chem. **37**, 1 (1919).

³ Über fettspaltende Fermente s. Beitrag ds. Handb. 3. — Siehe ferner OPPENHEIMER: Fermente, 2. Aufl., **1**, (494).

⁴ BLOOR, W. R.: J. of biol. Chem. **56**, 711 (1923), ebenda **59**, 543 (1924), eb. **68**, 33 (1926).

⁵ KOSTYTSCHEW, S. u. S. SOLDATENKOV: Hoppe-Seylers Z. **168**, 124, 128 (1927).

⁶ NEUBERG, C. u. M. KOBEL: Biochem. Z. **199**, 230 (1928).

Nur solche Abbau- und Zwischensubstanzen sind faßbar, die unter bestimmten experimentellen oder pathologischen Bedingungen als Endprodukte auftreten. Aus solchen konnten auch die Wege des intermediären Fettsäurestoffwechsels indirekt weitgehend erschlossen werden.

Aus den umfassenden Untersuchungen von NENCKI, BAUMANN und E. SALOWSKI und SCHOTTEN¹ geht hervor, daß der Benzolkern gewisser aromatischer Substanzen im Organismus schwer verbrennlich ist. So werden Benzoesäure, Phenylelessigsäure und Phenyl-oxyessigsäure (Mandelsäure) nach Verfüttung mit Glykokoll gepaart im Urin wieder ausgeschieden. Diese Ergebnisse führten KNOOP zu der Überlegung, daß man die Abbau- und Zwischenprodukte der im Organismus leicht oxydablen normalen Fettsäuren durch Einführung des schwerverbrennlichen Benzolkerns der Untersuchung leichter zugänglich machen könnte. Er verfüttete die synthetisch dargestellten Phenyl-erivate der niederen Fettsäuren und konnte aus dem Harn der Versuchshunde nach Art der verfütteten Säure entweder Benzoesäure oder Phenylelessigsäure — mit Glykokoll gepaart — in größeren Mengen isolieren.

KNOOPS Methodik² erwies sich als außerordentlich erfolgreich, und die Ergebnisse dieser Untersuchungen leiteten eine neue Ära der Stoffwechselersuchung ein. In engstem Zusammenhang mit diesen Arbeiten KNOOPS stehen die Untersuchungen EMBDENs über den Abbau der normalen Fettsäuren in der künstlich durchbluteten isolierten Hundeleber.

Zwei an sich völlig verschiedene Versuchsanordnungen, die eine mit körpereigenen Substanzen im intakten Organismus, die andere mit physiologischen Stoffen an der isolierten Leber, ergänzten sich hier in vollkommener Weise und ließen die gleichen Gesetzmäßigkeiten erkennen. EMBDEN ging von der von ihm und seinen Mitarbeitern 1905 gemachten Entdeckung aus, daß die künstlich durchströmte isolierte Warmblüterleber Aceton bildet³. Er suchte nach den Muttersubstanzen dieses Stoffwechselproduktes und fand, daß nur ganz bestimmte Fettsäuren und Aminosäuren⁴, wenn sie der Durchblutungsflüssigkeit zugesetzt werden, die Acetonbildung vermehren. Es zeigte sich späterhin, daß diese Substanzen in der isolierten Leber, ganz ähnlich wie beim Diabetes mellitus, primär zu Acetessigsäure⁵ abgebaut werden und daß daraus Aceton durch CO_2 -Abspaltung sekundär entsteht. Acetessigsäure tritt also unter diesen Bedingungen als Endprodukt des Fettsäureabbaues auf, während sie sich als intermediärprodukt des normalen Stoffwechsels nur durch die geringen, in der Atemluft und im Urin ausgeschiedenen Acetonspuren verrät.

Über die getrennte Aceton- und Acetessigsäurebestimmung siehe EMBDEN und SCHLIEP⁶. Bezüglich der Operation kann auf EMBDEN und GLAESSNER⁷, sowie auf EMBDEN und FÜRTH⁸ verwiesen werden. In den späteren Versuchen wurde ein von LIND konstruierter Durchblutungsapparat verwendet; das Blut wurde durch ein mit Elektromotor betriebenes Pumpwerk befördert und passierte dabei ein Arterialisierungssystem.

Geeignete Bedingungen zur Untersuchung des intermediären Fettstoffwechsels im Gesamtorganismus ergeben sich entsprechend dem oben Gesagten

¹ Literatur s. bei A. HEFFTER: Erg. Physiol. **4**, 184 (1905).

² KNOOP, F.: Hofmeisters Beitr. 2. chem. Physiol. u. Path. **6**, 150 (1905).

³ EMBDEN, G. u. M. ALMAGIA: Hofmeisters Beitr. chem. Physiol. u. Path. **6**, 59 (1905). — EMBDEN, G. u. F. KALBERLAH: Ebenda **8**, 121 (1906).

⁴ EMBDEN, G. u. A. MARN: Hofmeisters Beitr. chem. Physiol. u. Pathol. **11**, 318 (1908).

EMBDEN, G., H. SALOMON u. FR. SCHMIDT: Ebenda **8**, 129 (1906).

⁵ EMBDEN, G. u. H. ENGEL: Hofmeisters Beitr. chem. Physiol. u. Pathol. **11**, 323 (1908).

⁶ EMBDEN, G. u. L. SCHLIEP: Zbl. Phys. u. Path. d. Stoffw. **1907**, 7. — EMBDEN, G. u. E. SCHMIDT: Abderhaldens Handb. d. biochem. Arbeitsmeth.

⁷ EMBDEN, G. u. K. GLAESSNER: Hofm. Beitr. chem. Physiol. u. Path. **1**, 310 (1901).

⁸ EMBDEN, G. u. O. V. FÜRTH: Hofm. Beitr. chem. Physiol. u. Path. **4**, 421 (1903).

bei jenen Stoffwechselstörungen, die mit Acetonurie einhergehen. Aus älteren Untersuchungen an Diabetikern ging schon hervor, daß gewisse niedere Fettsäuren die Acetonausscheidung im Urin vermehren¹. Im Anschluß daran prüften BAER und BLUM² die Abbaubeziehungen zwischen bestimmten Fett- und Aminosäuren und den Acetonkörpern. Die Ausgangssubstanzen wurden per os als Natronsalze verabreicht. Um die Acetonausscheidung durch die Lungen auf ein Minimum herabzudrücken und um eine Retention von β -Oxybuttersäure zu verhindern, erhielten die Patienten während der Versuchsdauer große Mengen von Natriumbicarbonat. Im Urin wurden Gesamtaceton und β -Oxybuttersäure bestimmt.

Später hat BLUM³ Substanzen, die besonders leicht verbrannt werden, in großen Dosen subcutan injiziert, den Organismus gewissermaßen damit überschwemmt, um dadurch einen Übertritt der intermediären Umwandlungsprodukte in den Harn zu erzielen.

Die stoffwechselchemischen Beziehungen zwischen Fettsäuren und Kohlehydraten wurden vorwiegend an phlorrhizindiabetischen Tieren untersucht, da hier eine konstante Zuckerausscheidung im Verhältnis zur Stickstoffabgabe leichter als beim Diabetes mellitus des Menschen erzielt werden kann.

Auch die Untersuchung der bei der Organautolyse stattfindenden chemischen Vorgänge führte zur Aufdeckung einiger wichtiger Einzelvorgänge⁴ des intermediären Fettstoffwechsels. Unter derartigen Bedingungen beobachtete z. B. MAGNUS-LEVI zuerst die Bildung niederer Fettsäuren aus Kohlehydrat in der Leber.

HAHN und KINTOP⁵ studierten den physiologischen Fettaufbau an bestimmten Hefepilzen (*Saccharomyces vaginalis*). Diese Heferasse zeigt beim Wachstum auf kohlehydrathaltigen Nährböden eine starke intracelluläre Fettbildung und bietet demnach die Möglichkeit, verschiedene Substanzen auf ihre Beziehungen zum Fettaufbau zu prüfen (s. S. 654).

Naturgemäß werden bei den Untersuchungen des Intermediärstoffwechsels immer wieder analoge Reaktionen aus dem Laboratorium des organischen Chemikers herangezogen. Im Anschluß an die KNOOPSche Entdeckung, daß die aromatischen Fettsäuren in β -Stellung vom Organismus oxydiert werden, machte sich lebhafter Widerspruch⁶ geltend, da eine β -Oxydation dem organischen Chemiker bis dahin unbekannt war. Es ist daher ein großes Verdienst DAKINS⁷, gezeigt zu haben, daß aliphatische Substanzen durch Wasserstoffsuperoxyd in vitro ebenfalls in β -Stellung oxydiert werden und ähnliche Abbauprodukte ergeben wie im tierischen Organismus. Die Wirkungsweise des Wasserstoffsuperoxydes — und nur dieses von allen Oxydationsmitteln des Chemikers — scheint dem tierischen Oxydationsmechanismus weitgehend ähnlich zu sein. Diese Tatsache gewinnt besonderes Interesse durch die neueren Untersuchungen über die tierischen Oxydationsprozesse⁸.

Das Auftreten von Wasserstoffsuperoxyd ist bei bestimmten physiologischen Oxydationen nunmehr tatsächlich nachgewiesen worden⁹. Hydroperoxyd scheint nach HOPKINS nicht nur Abfallprodukt zu sein, das durch die Katalase zerstört wird, sondern auch zusammen mit dem Zelleisen ein Oxydationssystem im tierischen Organismus zu bilden, das eine peroxydaseartige Wirkung entfaltet.

¹ SCHWARZ, L.: Dtsch. Arch. klin. Med. **76**, 233 (1903).

² BAER u. L. BLUM: Zitiert auf S. 639. — LOEB, Z.: Stoffwechsel und Verdauungskrankheiten **3**, 198.

³ BLUM, L.: Münch. med. Wschr. **1910**, 683.

⁴ EMBDEN, G. u. L. MICHAUD: (Hofmeisters) Beitr. chem. Physiol. u. Path. **11**, 332 (1908). — MAGNUS-LEVI, A.: Ebenda **2**, 261 (1902).

⁵ HAHN, H. u. W. KINTOP: Ber. dtsh. chem. Ges. **56**, 439 (1923); s. ferner (Chemie der Zelle und Gewebe **12**, 115 (1926).

⁶ FRIEDMANN, E.: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **11**, 151 (1908); s. hierzu F. KNOOP: Ebenda S. 411.

⁷ DAKIN, H. D.: J. of biol. Chem. **4**, 77 (1908).

⁸ WIELAND, H.: Beitrag in Oppenheimers Handb., 2. Aufl., **2**, 252 (1925).

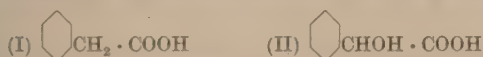
⁹ HOPKINS, F. G.: Vortr. a. d. Intern. Physiologenkongr., Stockholm 1926. Skand. Arch. Physiol. **49**, 33 (1926).

2. Über den Abbau der Fettsäuren.

a) Abbau der aromatischen Fettsäuren. KNOOP¹ ging von der Tatsache aus, daß die im Darm durch Bakterieneinwirkung aus Phenylalanin entstehende Phenylpropionsäure im Tierkörper zu Benzoesäure abgebaut wird:

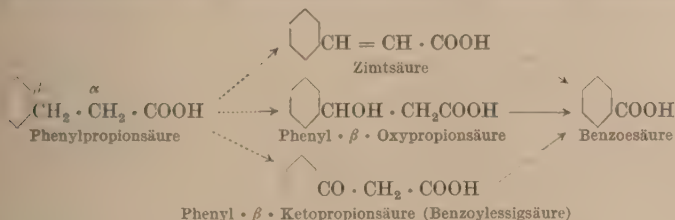


Als intermediäre Oxydationsprodukte können weder die um ein Glied in der Seitenkette ärmere Phenylessigsäure (I), noch die weiteroxydierte Phenylxyessigsäure (Mandelsäure) (II) in Betracht kommen, da die beiden letztgenannten

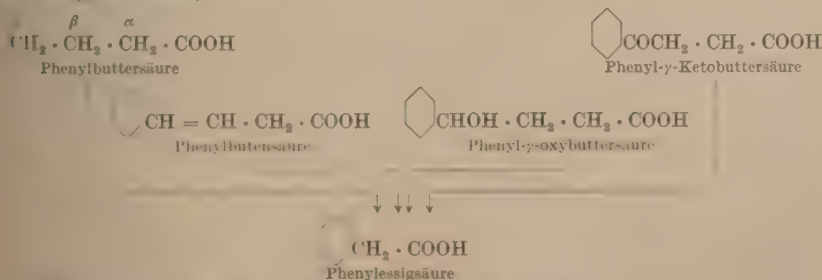


Substanzen, wie schon erwähnt, für den Organismus unangreifbar sind und ausgeschieden werden. Das der Carboxylgruppe benachbarte, das α -C-Atom der Phenylpropionsäure bleibt demnach von einem oxydativen Angriff im Organismus verschont. Dieser merkwürdige, von chemischen Analogien abweichende Oxydationsmechanismus konnte erst geklärt werden, als entsprechende Versuche mit den höheren Homologen der Phenylpropionsäure und ihren in der Seitenkette anoxydierten Derivaten unternommen wurden.

Da nach Verfütterung von Zimtsäure, von β -Oxypropionsäure und von β -Ketopropionsäure ebenfalls stark vermehrte Ausscheidung von Benzoesäure als Hippursäure) auftrat, konnten die drei erstgenannten Substanzen als intermediäre Abbauprodukte der Phenylpropionsäure in Betracht gezogen werden.



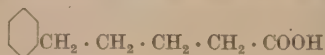
Demgegenüber wurde aber Phenylbuttersäure $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ und ihre am γ -C-Atom oxydierten Derivate, die Phenyl- γ -Ketobuttersäure, die Phenyl- γ -Oxybuttersäure² und die β - γ ungesättigte Phenylbuttersäure zu Phenylessigsäure abgebaut (Diese wird ebenfalls mit Glykokoll gepaart als Phenacetursäure ausgeschieden.)



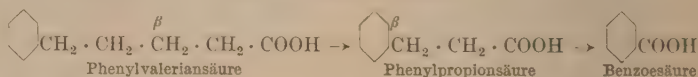
¹ KNOOP, F.: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **6**, 150 (1905).

² KNOOP, F. u. R. OESER: Zitiert auf S. 634.

Der oxydative Angriff erfolgte also in jedem Falle am β -C-Atom und führte zur Abtrennung von jeweils 2 C-Atomen, ganz unabhängig davon, ob das γ -C-Atom sich schon in einer höheren Oxydationsstufe befand. Phenylvaleriansäure

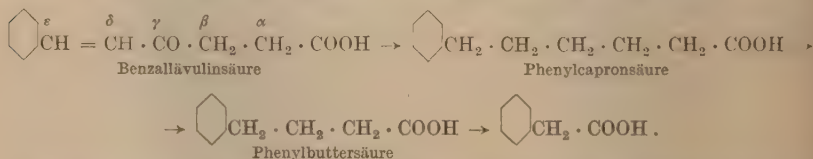


lieferte wieder ausschließlich Benzoesäure, die man sich aus der ersteren durch doppelte β -Oxydation entstanden denken mußte.



Bei den am γ -C-Atom oxydierten Derivaten der Buttersäure war eine Reduktion zur normalen Kette eingetreten. Derartige intermediäre Reduktionen vollziehen sich beim Abbau der Fettsäuren offenbar mit besonderer Leichtigkeit. KNOOP¹ bringt dafür in einer späteren Arbeit noch ein schönes Beispiel, das zugleich eine doppelte β -Oxydation einer sechsgliedrigen Seitenkette zeigt. Er verführerte δ -Benzylläevulinsäure (ϵ -Phenyl- γ -Keto-normal-Capronsäure)

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ und fand als Abbau-
produkt Phenylessigsäure. Diese wurde ebenfalls ausgeschieden, wenn eine der Benzylläevulinsäure ähnliche Substanz eingegeben wurde, die noch eine der Keton-
gruppe konjugierte Doppelbindung zwischen dem δ - und ϵ -C-Atom enthielt. (Benzalläevulinsäure). Der Abbau der Benzalläevulinsäure erfolgte also in der
Weise, als wenn durch intermediäre Reduktion primär Phenylcaprinsäure ent-
standen und diese über Phenylbuttersäure abgebaut worden wäre.



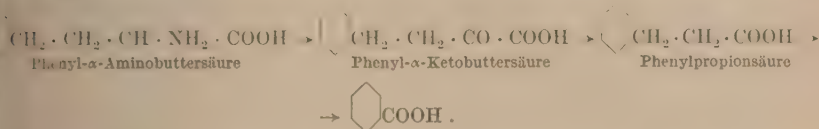
Hätte aber der Abbau an den in höherer Oxydationsstufe befindlichen γ - oder ϵ -C-Atomen begonnen, so wäre Benzoesäure ausgeschieden worden. Nicht deutlicher könnte die Tendenz zur β -Oxydation im Organismus gezeigt werden. Dem oxydativen Angriff unterliegen nur die von der Carboxylgruppe aus paarig gezählten C-Atome, und von diesen werden jeweils 2 Glieder abgetrennt. Wenn nun auch γ - und ϵ -C-Atom sich von vornherein in höherer Oxydationsstufe befinden, so wird dadurch der oxydative Angriff vom β - und δ -Kohlenstoffatom nicht abgelenkt. Die am α -C-Atom oxydierten Fettsäuren zeigen ein abweichendes Verhalten. Sie entstehen nach den Untersuchungen NEUBAUERS² beim Abbau der Aminosäuren in der Weise, daß unter oxydativer Desaminierung zunächst die α -Ketosäuren gebildet werden; diese befinden sich mit den α -Oxysäuren in reversiblen Gleichgewicht. Die Phenyl- α -Oxypropionsäure (I) und die Phenyl- α -Ketopropionsäure (II) werden ebenso wie das diesen Substanzen nahestehende Phenylalanin



¹ KNOOP, F. u. R. OESER: Hoppe-Seylers Z. **89**, 141 (1914).

² NEUBAUER, O.: Dtsch. Arch. klin. Med. **95**, 211 (1909). Siche ferner O. NEUBAUER u. W. FALTA: Hoppe-Seylers Z. **42**, 81 (1904); s. auch O. NEUBAUER: Intermediärer Eiweißstoffwechsel dieses Handb. dies. Bd. S. 671.

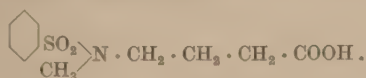
Organismus restlos verbrannt. An den Beispielen der Phenyl- α -Aminobuttersäure, der ihr entsprechenden α -Ketobuttersäure und der Phenyl- α -Oxybuttersäure konnte KNOOP¹ zeigen, daß diese Säuren entsprechend den Anschauungen METESS² und NEUBAUERS³ zunächst am α -C-Atom zur nächstniederen Säure oxidiert werden, dann aber einer typischen β -Oxydation unterliegen. In jedem Falle konnte Benzoesäure, aber keine Phenylelessigsäure als Endprodukt isoliert werden. Der Abbau der Phenylaminobuttersäure würde sich demnach in folgender Weise vollziehen:



An der Phenyl- α -Aminobuttersäure, die nach Verfütterung von Phenyl- α -Ketobuttersäure ausgeschieden wurde, konnte zuerst gezeigt werden, daß der Organismus in der Lage ist, Aminosäuren aus N-freiem Material zu bilden.

Die Untersuchungsergebnisse KNOOPS sind in Tabelle 2, S. 636 zusammengestellt.

FLASCHENTRÄGER⁴ und Mitarbeiter verfütterten in neuerer Zeit Benzoesulfomethylaminoderivate der Fettsäuren und lieferten weitere schöne Beispiele für die β -Oxydation. Der Abbau dieser Substanzen erfolgt nur bis zur entsprechend substituierten Propion- bzw. Buttersäure.



KNOOP wies schon in seinen ersten Mitteilungen darauf hin, daß das Vorkommen von höheren und niederen Fettsäuren mit ausschließlich gerader C-Atomzahl in der Milch Ausdruck einer β -Oxydation im Organismus sei (s. S. 630). Er machte ferner darauf aufmerksam, daß die Ausscheidung von Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure, also von typischen Oxydationsprodukten der Fettsäuren mit gerader C-Atomzahl, durch Zufuhr von Capronsäure und Normalbuttersäure beim Diabetiker stark gesteigert wird (SCHWARZ und LOEB zitiert S. 632). Liegen auch hierin weitere Hinweise dafür, daß die normalen, hohen und niederen Fettsäuren im Organismus durch β -Oxydation abgebaut werden, so war doch die KNOOPSsche Regel zunächst nur für die aromatischen Fettsäuren experimentell bewiesen.

b) Abbau der normalen Fettsäuren. Durch die Untersuchungen von EMBDEN und Mitarbeitern an der isolierten, künstlich durchbluteten Leber konnte gezeigt werden, daß die von KNOOP gefundenen Gesetzmäßigkeiten auch für den Abbau der aliphatischen Fettsäuren Geltung haben.

Nach EMBDEN und ALMAGIA⁵ und EMBDEN und KALBERLAH⁶ tritt bei Lebern von normalen Tieren im Durchströmungsblute 10–25 mg Aceton pro l auf. EMBDEN, SALOMON und SCHMIDT² stellten weiterhin fest, daß der Acetongehalt nach Zusatz von β -Oxybuttersäure auf 123–269 mg. und von Normalbuttersäure

¹ KNOOP, F. u. E. KERTESS: Hoppe-Seylers Z. **71**, 252 (1911).

² EMBDEN, G., H. SALOMON u. FR. SCHMIDT: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **8**, 129 (1906). NEUBAUER: Zitiert auf S. 634.

³ FLASCHENTRÄGER, B.: Hoppe-Seylers Z. **159**, 258ff. (1926), s. f. Thomas, K. und H. Schotte ebenda **104**, 141 (1918).

⁴ EMBDEN, G. u. M. ALMAGIA: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **6**, 59 (1905).

⁵ EMBDEN, G. u. F. KALBERLAH: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **8**, 121 (1906).

auf 108—148 mg pro 1 anstieg. Ebenso verursachte der Zusatz von bestimmten Aminosäuren und einigen diesen nahestehenden Substanzen, insbesondere von Leucin und Isovaleriansäure, eine starke Acetonbildung.

Tabelle 2.

Eingeführte Substanz	Ausgeschieden (gepaart mit Glykokoll)	Bemerkungen
$C_6H_5 \cdot COOH$ Benzoessäure	$C_6H_5 \cdot COOH$	Unverändert
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$ Phenyllessigsäure	$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$	Unverändert
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ Phenylpropionsäure	$C_6H_5 \cdot COOH$	β -Oxydation
$C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot COOH$ Phenyl- β -Oxypropionsäure	$C_6H_5 \cdot COOH$	β -Oxydation
$C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH$ Benzoylessigsäure	$C_6H_5 \cdot COOH$	β -Oxydation
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ Phenylbuttersäure	$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$	β -Oxydation
$C_6H_5 \cdot CH = CH \cdot CH_2 \cdot COOH$ (Phenyl-iso-Crotonsäure) β - γ -Butensäure	$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$	} Reduktion β -Oxydation
$C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ Phenyl- γ -Oxybuttersäure	$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$	
$C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ Phenyl- γ -Ketobuttersäure	$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$	
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ Phenylvaleriansäure	$C_6H_5 \cdot COOH$	β -Oxydation (doppelt)
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ (δ -Benzylävalin)-Phenyl- γ -Ketocaprinsäure	$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$	} Reduktion (doppelte) β -Oxydation
$C_6H_5 \cdot CH = CH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ (Benzallävalinsäure) Phenyl- γ -Keto- δ -Pentensäure	$C_5H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$	
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot COOH$ Phenyl- α -Oxypropionsäure	$C_6H_5 \cdot COOH$ außerdem: $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH \cdot COCH_3$ Acetylaminobuttersäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot COOH$ Phenyl- α -Oxybuttersäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOH$ Phenyl- α -Ketobuttersäure	} wie Phenylalanin vollständig verbrannt
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOH$ Phenyl- α -Ketopropionsäure		
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$ Phenyl- α -Aminobuttersäure		
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot COOH$ Phenyl- α -Oxybuttersäure	$C_6H_5 \cdot COOH$ außerdem: $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH \cdot COCH_3$ Acetylaminobuttersäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot COOH$ Phenyl- α -Oxybuttersäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOH$ Phenyl- α -Ketobuttersäure	} Oxydation zu $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$, dann β -Oxydation
$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOH$ Phenyl- α -Ketobuttersäure		

In einer späteren Arbeit¹ wurden dann die niederen Fettsäuren bis zur Decansäure systematisch untersucht. Dabei ergab sich, daß alle Säuren mit gerader C-Atomzahl eine kräftige Acetonbildung herbeiführten, die bei den niedersten Gliedern der Reihe am stärksten war und mit zunehmender C-Atomzahl abnahm. Demgegenüber wurde durch Zusatz von Fettsäuren mit ungerader C-Atomzahl keine im Vergleich zu Leerdurchblutungen vermehrte Acetonproduktion verursacht.

¹ EMBDEN, G. u. A. MARX: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **11**, 318 (1908).

Tabelle 3.

Dem Durchstromungsblute zugefügte Substanz		Gebildete Acetonmenge per Liter Blut
Normalbuttersäure	$\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{COOH}$	128 mg ¹
Normalvaleriansäure	$\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{COOH}$	20 „
Normalcapronsäure	$\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{COOH}$	100 „
Normalheptylsäure	$\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_5 \cdot \text{COOH}$	12 „
Normaloctylsäure	$\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_6 \cdot \text{COOH}$	60 „
Normalnonylsäure	$\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_7 \cdot \text{COOH}$	19 „
Normaldekansäure	$\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_8 \cdot \text{COOH}$	58 „

Es konnte bald gezeigt werden, daß das in diesen Versuchen nachgewiesene Aceton, nicht wie zuerst angenommen wurde, ein z. B. aus der Isopropylgruppe des Leucins $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \end{smallmatrix} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}$ entstehendes primäres Stoffwechselprodukt ist, sondern im wesentlichen aus ursprünglich gebildeter Acetessigsäure errührt². Demnach werden die Fettsäuren mit gerader C-Atomzahl ebenso wie die aliphatischen Seitenketten der von KNOOP verfütterten aromatischen Fettsäuren durch β -Oxydation und paarigen Abbau in Acetessigsäure übergeführt.

Ganz entsprechend den EMBDENSchen Befunden war in den Untersuchungen von BAER und BLUM³ am Diabetiker nach Verabreichung von Buttersäure, 2-Oxybuttersäure und Capronsäure die Acetonkörperausscheidung stark vermehrt, während sie in Versuchen mit Valeriansäure und α -Methylpropionsäure $\begin{smallmatrix} \text{H}_3\text{C} \\ | \\ \text{CH} \end{smallmatrix} \cdot \text{CH} \cdot \text{COOH}$ (Isobuttersäure) geringer als an den Vor- und Nachtagen zu sein schien.

Die Säuren mit ungerader C-Atomzahl in gerader Kette zeigten auch bei der Leberdurchblutung nicht nur keine Acetonbildung, sondern entfalteten, wenn sie mit Acetonbildnern, z. B. n-Capronsäure oder Isovaleriansäure $\begin{smallmatrix} \text{H}_3\text{C} \\ | \\ \text{CH} \end{smallmatrix} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ zusammen dem Durchströmungsblute zugesetzt wurden, eine ausgesprochene antiketogene Wirkung⁴. So wurde die nach dem Zusatz der letztgenannten Substanzen regelmäßig eintretende reichliche Acetonbildung, z. B. durch Zusatz von Normalvaleriansäure, stark herabgedrückt. Über die antiketogene Wirkung der Propionsäure auf die Acetessigsäurebildung aus Essigsäure s. EMBDEN und LOEB, zitiert auf S. 670.

In glykogenreichen Lebern blieb die Acetessigsäurebildung aus Fettsäuren mit gerader C-Atomzahl ebenfalls regelmäßig gering. Nachdem RINGER und Mitarbeiter⁵ gezeigt hatten, daß die niederen Fettsäuren mit ungerader C-Atomzahl bei phlorrhizindiabetischen Hunden die Zuckerausscheidung steigern, und nachdem späterhin durch BLUM und WÖRINGER⁶ festgestellt war, daß nach Injektion von größeren Mengen Propionsäure bei normalen Tieren Ausscheidung von Milchsäure und Benztraubensäure im Harn auftritt, nahmen viele Forscher an, daß die Fettsäuren mit ungerader C-Atomzahl über Propionsäure und Milchsäure abgebaut werden (bzw. im diabetischen Organismus über Milchsäure in Zucker umgewandelt werden könnten). Aus den angeführten Untersuchungen von EMBDEN und WIRTH.

¹ Die Acetonwerte sind Durchschnittszahlen von zwei Versuchen.

² EMBDEN, G. u. H. ENGEL: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **11**, 323 (1908).

³ BAER, J. u. L. BLUM: Arch. f. exper. Path. **55**, 89 (1906).

⁴ EMBDEN, G. u. J. WIRTH: Biochem. Z. **21**, 1 (1910).

⁵ RINGER, A. J.: Journ. of biol. Chem. **12**, 511 (1912); **14**, 43 (1913). RINGER, A. J.,

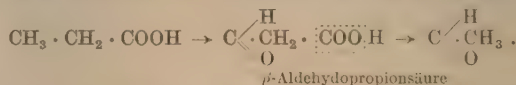
u. M. FRANKEL u. L. JONAS: Ebenda **14**, 525, 539 (1913).

⁶ BLUM, L. u. P. WÖRINGER: Bull. Soc. de Chim. biol. **2**, 88 (1920).

sowie aus denen von EMBDEN und LOEB geht nun aber mit Sicherheit hervor, daß die antiketogene Wirkung der Säuren mit ungerader C-Atomzahl nicht auf einer intermediären Milchsäure- oder Zuckerbildung beruhen kann; denn im Gegensatz zu jenen üben Traubenzucker und Milchsäure in der isolierten Leber keine hemmende Wirkung auf die Acetessigsäurebildung aus Isovaleriansäure und Normalcapronsäure aus. Ferner haben KNOOP und JOST¹ nachgewiesen, daß die Ausscheidung von Milchsäure nach Injektion von Propionsäure mit großer Wahrscheinlichkeit durch eine Reizwirkung auf die Nieren zustande kommt. POLLAK² nimmt an, daß die Zuckerbildung aus Fettsäuren mit ungerader C-Atomzahl im normalen Organismus durch Reizung des sympathischen Nervensystems verursacht wird, da sie durch Ergotoxin ausgeschaltet werden kann.

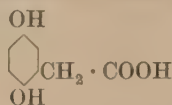
Jedenfalls werden die Fettsäuren mit ungerader C-Atomzahl nach Analogie der entsprechenden aromatischen Säuren zunächst bis zu Propionsäure abgebaut. *Nach den bisherigen Untersuchungen ist eine α -Oxydation der Propionsäure zu Milchsäure nicht bewiesen.* Die Phenylpropionsäure unterliegt im Organismus einer typischen β -Oxydation zu Benzoesäure. Daß hier der aromatische Kern die Oxydation des α -C-Atoms behindert, ist deshalb nicht anzunehmen, weil das an gleicher Stelle — von der Phenylgruppe aus betrachtet — stehende C-Atom der Phenylbuttersäure leicht oxydiert wird, wobei Phenylelessigsäure entsteht.

Nimmt man nun für die normale Propionsäure in Analogie zur Phenylpropionsäure ebenfalls β -Oxydation an, so würde β -Aldehydopropionsäure entstehen, die unter gewissen Bedingungen leicht in Acetaldehyd übergeführt werden kann:



Daß beim Abbau der Fettsäuren mit ungerader C-Atomzahl letzten Endes Acetaldehyd gebildet wird, ist bis heute nicht erwiesen, wird aber dadurch wahrscheinlich gemacht, daß Acetaldehyd bei phlorrhizindiabetischen Hunden ganz ähnlich wie die Fettsäuren mit ungerader C-Atomzahl eine starke Extrazuckerausscheidung hervorruft und antiketogene Wirkung entfaltet (RINGER u. FRANKEL³).

Aus den Untersuchungen von EMBDEN, SALOMON und SCHMIDT⁴, sowie von EMBDEN und ENGEL⁵ ergab sich außer den schon erwähnten Befunden, daß nach Zusatz von Tyrosin, Phenylalanin, Phenyl- α -Milchsäure und Hydrochinonessigsäure:



eine starke Acetessigsäurebildung in der isolierten Leber eintritt. Demnach erleiden diejenigen Substanzen, die beim Alkaptonuriker die Alkaptonausscheidung⁶ vermehren, die aber im normalen Organismus völlig verbrennlich sind, in der isolierten Leber eine Aufspaltung des aromatischen Kerns und werden in Acetessigsäure übergeführt. Substanzen, deren Phenolrest auch im normalen Organismus unverbrennlich ist — Phenylelessigsäure, Phenyl- β -Milchsäure und Phenylpropionsäure, — verursachen keine Steigerung der Acetonproduktion. Damit waren zunächst die Vorstellungen von NEUBAUER und FALTA bestätigt.

¹ KNOOP, F. u. H. JOST: Hoppe-Seylers Z. **130**, 338 (1923).

² POLLAK, L.: Biochem. Z. **127**, 120 (1922).

³ RINGER, A. J. u. E. M. FRANKEL: J. of biol. Chem. **16**, 563 (1913).

⁴ EMBDEN, G., H. SALOMON u. FR. SCHMIDT: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **8**, 129 (1906).

⁵ EMBDEN, G. u. H. ENGEL: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **11**, 323 (1908).

⁶ NEUBAUER, O. u. W. FALTA: Hoppe-Seylers Z. **42**, 96 (1904).

daß die Hydrochinonessigsäure ein normales Oxydationsprodukt der aromatischen Aminosäuren sei, damit war aber auch der oxydative Abbau des Benzolkerns bis zu einem gewissen Grade aufgeklärt, und es wurde nun verständlich, warum die α -Keto- und α -Oxyderivate der Phenylpropionsäure in den Knoop'schen Untersuchungen einer völligen Oxydation unterlagen.

Die Acetonkörperbildung aus den aromatischen Aminosäuren wurde von BAER und BLUM¹ am Diabetiker bestätigt.

e) Abbau der Amino- und Isosäuren. Die Untersuchungen über den Abbau der Fettsäuren mit verzweigter Kette, die im Organismus nur als intermediäre Oxydationsprodukte der Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin auftreten, ergaben einige weitere interessante Gesichtspunkte für den Mechanismus der tierischen Oxydation.

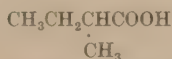
EMBDEN, SALOMON und SCHMIDT zeigten zuerst in Leberdurchblutungsversuchen, daß Leucin $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix} \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ und Isovaleriansäure $\begin{smallmatrix} \text{H}_3 \\ | \\ \text{H}_3 \end{smallmatrix} \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ Acetonbildner sind, daß demgegenüber Aminovaleriansäure $\begin{smallmatrix} \text{H}_3 \\ | \\ \text{H}_3 \end{smallmatrix} \text{CH} \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ und die um ein C-Atom ärmere Isobuttersäure $\begin{smallmatrix} \text{H}_3 \\ | \\ \text{H}_3 \end{smallmatrix} \text{CH} \cdot \text{COOH}$ die Acetonbildung der isolierten Leber nicht vermehren. Die genannten Autoren zogen damals schon die später immer wieder bestätigte Schlußfolgerung, daß die Aminosäuren zunächst unter Desaminierung und Dekarboxylierung in die nächstniedere Säure übergeführt und dann nach den bekannten Regeln der β -Oxydation abgebaut werden.

BAER und BLUM zeigten zuerst an Diabetikern, daß Leucin² und die um ein Kohlenstoffatom ärmere Isovaleriansäure² nicht nur das Gesamtaceton, sondern insbesondere auch die β -Oxybuttersäure im Urin vermehren. Ebenso ergab sich aus den schon erwähnten Untersuchungen von EMBDEN und ENGEL³, daß beim oxydativen Abbau der beiden erstgenannten Substanzen in der isolierten Leber primär Acetessigsäure entsteht.

Dennach wird aus der Isopropylgruppe $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix} \text{CH} -$ ein Methylrest entfernt und die Oxydation erfolgt wie bei Säuren mit normaler Kette. Ganz entsprechend werden Isoleucin⁴:



und α -Methylbuttersäure²:



zu Acetessigsäure bzw. β -Oxybuttersäure abgebaut.

Aminoisovaleriansäure und Isobuttersäure lassen auch beim Diabetiker ganz entsprechend den EMBDEN'schen Befunden an der isolierten Leber die Acetonkörperbildung unbeeinflusst im Gegensatz also zu Leucin und Isoleucin und den diesen entsprechenden um ein C-Atom ärmeren Isofettsäuren. Damit ist auch für die aliphatischen Aminosäuren mit verzweigter Kette bewiesen, daß sie nach Abspaltung einer endständigen Methylgruppe ebenso wie die aromatischen Aminosäuren zunächst unter Oxydation am α -C-Atom in die nächstniedere

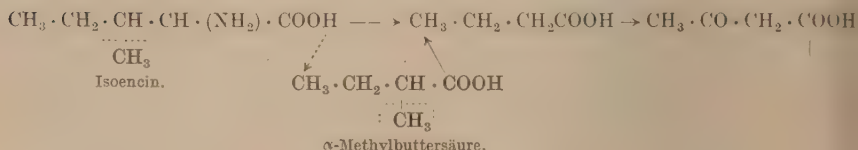
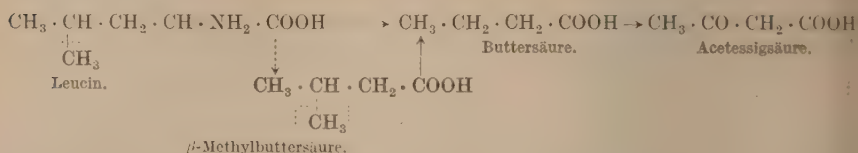
¹ BAER, J. u. L. BLUM: Arch. f. exper. Path. **56**, 92 (1907).

² BAER, J. u. L. BLUM: Arch. f. exper. Path. **55**, 89 (1906).

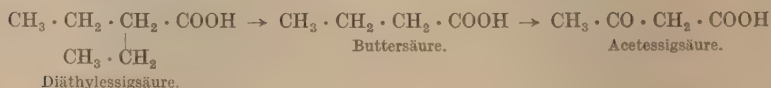
³ EMBDEN, G. u. H. ENGEL: S. 49. Zitiert auf S. 638.

⁴ WIRTH, J.: Biochem. Z. **21**, 20 (1910).

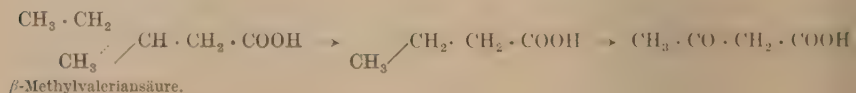
deren Fettsäuren übergeführt werden, dann aber einer weiteren β -Oxydation unterliegen.



BAER und BLUM l. c. konnten nach Verabreichung von Isobuttersäure Milchsäure aus dem Harn isolieren und glaubten, daß die bei der Oxydation im tierischen Organismus abgesprengte Methylgruppe durch eine Hydroxylgruppe ersetzt werde. Ließ sich diese Ansicht für die genannte Säure und ebenso für β -Methylbuttersäure (Isovaleriansäure), die ja zu β -Oxybuttersäure abgebaut wird, vertreten, so zeigte die Verfütterung der α -Methylbuttersäure (Äthyl-Methyllessigsäure), die ebenfalls in β -Oxybuttersäure und weiter in Acetessigsäure übergeht (s. S. 641), daß der oxydative Angriff keineswegs durch das tertiäre C-Atom bestimmt wird; vielmehr muß angenommen werden, daß die Methylgruppe als solche entfernt wird und die Oxydation in jedem Falle am β -C-Atom erfolgt. Auch substituierte Äthylgruppen werden im Organismus abgesprengt, wie z. B. Versuche mit der Diäthyllessigsäure (Äthylbuttersäure) ergaben:



Bei der α -Methylbuttersäure (s. S. 639) würde die Absprengung der endständigen Äthylgruppe zu Propionsäure oder bei Ersatz durch Hydroxyl zu Milchsäure, jedenfalls zu einer antiketogen wirkenden Substanz führen. Das Versuchsergebnis zeigt aber, daß die Neigung zur Acetessigsäurebildung vorherrschend ist, daß immer dann Acetessigsäure entsteht, wenn 4 C-Atome in gerader Kette vorhanden sind. Dementsprechend tritt auch nach Verabreichung von β -Methylvaleriansäure, nicht aber nach α -Methylvaleriansäure vermehrte Acetonkörperausscheidung auf.



BAER und BLUM¹ versuchten weiterhin den Mechanismus dieser Entalkylierung aufzuklären. Es ergab sich, daß die substituierte Methylgruppe nicht durch Oxydation bis zur Carboxylgruppe entfernt wird.

Aus α -Methylbuttersäure müßte sonst intermediär Äthylmalonsäure entstehen.



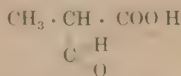
Diese kommt aber als intermediäres Oxydationsprodukt der α -Methylbuttersäure deshalb nicht in Frage, weil sie nicht wie die letztere zu Acetessigsäure abgebaut wird. Ebenso wenig liefert das entsprechende Oxydationsprodukt der β -Methylbuttersäure, die Methylbernsteinsäure im diabetischen Organismus² bzw. bei der Durchblutung der isolierten Leber² Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure. Damit war gezeigt, daß die Oxydation der β -Methylbuttersäure zu Acetessigsäure nicht unter Oxydation der Methylgruppe bis zur Carboxylgruppe verläuft.



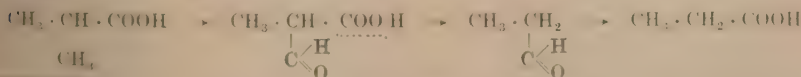
Damit war ferner die Möglichkeit ausgeschaltet, daß beim Abbau der α -Methylbuttersäure das endständige C-Atom oxydiert wird; denn auch in diesem Falle hätte der Abbauweg über Methylbernsteinsäure führen müssen.



Dennoch glaubt RAPER³, daß eine am α -C-Atom substituierte Methylgruppe, die sich zugleich in β -Stellung zum Carboxyl befindet, leichter oxydiert wird als das β -C-Atom der fortlaufenden Kette. Dieser Forscher hat nachgewiesen, daß nach Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd in vitro unter den Abbauprodukten der Isobuttersäure Propionaldehyd auftritt, der mit größter Wahrscheinlichkeit aus Methyl-Aldehydopropionsäure



durch CO_2 -Abspaltung entsteht. RAPER nimmt dementsprechend an, daß nach primärer Oxydation des substituierten Methyls zur Aldehydstufe die endständige Säuregruppe einer Decarboxylierung unterliegt, und nunmehr die Aldehydgruppe zur endständigen Carboxylgruppe oxydiert wird.

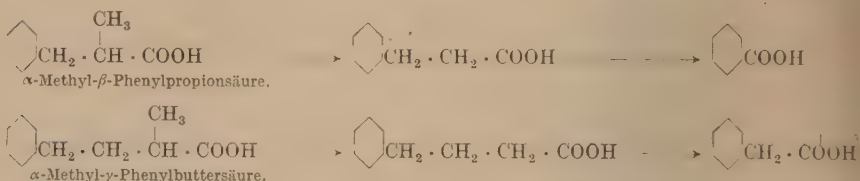


¹ BAER, J. u. L. BLUM: Arch. f. exper. Path. **56**, 92 (1906).

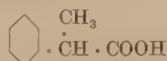
² FRIEDMANN, E.: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **11**, 365 (1908).

³ RAPER, H. ST.: Biochem. J. **8**, 320 (1914).

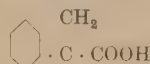
In späteren Arbeiten stellten KAY und RAPER¹ fest, daß auch die am α -C-Atom substituierten Methylderivate der aromatischen Fettsäuren in ganz gleicher Weise wie diese selbst abgebaut werden. So lieferte Phenyl- α -Methylpropionsäure, Benzoessäure, Phenyl- α -Methylbuttersäure aber Phenylessigsäure, ohne daß sich Anhaltspunkte für eine primäre Oxydation der substituierten Methylgruppe ergaben.



Nur die Phenyl- α -Methylessigsäure

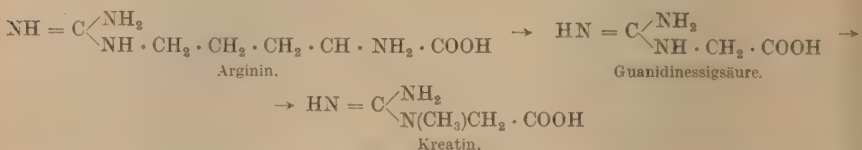


scheint im Organismus leichter verbrennlich zu sein als die gewöhnliche Phenylessigsäure. RAPER nimmt an, daß die Phenyl- α -Methylessigsäure über Atropasäure



abgebaut wird, da diese letztere in kleinen Gaben völlig verbrannt wird. Bei der erstgenannten Säure setzt also möglicherweise der oxydative Angriff an der substituierten Gruppe ein.

Da nun aber im Organismus auch Methylierungen vorkommen, liegt der Gedanke nahe, daß die Methylgruppen als solche aus den Isosäuren entfernt und in irgendeiner Form in andere Moleküle eingeführt werden. Einführung und Entfernung von Methylgruppen scheinen jedenfalls dem Organismus durchaus geläufig zu sein. So entsteht durch Methylierung aus Glykokoll Sarkosin, aus Guanidinessigsäure, die mit größter Wahrscheinlichkeit ein Abbauprodukt des Arginins ist, Kreatin².



Selbst körperfremde Stoffe wie Pyridin³, Selen⁴ und Tellurverbindungen werden im Organismus methyliert.

Über die Entmethylierung der Xanthinbasen siehe SCHMIDT⁵, über den Abbau des Trimethylamins in der Leber zu Ammoniak siehe LOEFFLER⁶.

STUBER⁷ glaubt, daß bei den Alkylierungsprozessen das Jod der Schilddrüse eine besondere Rolle spielt. Er konnte nämlich nachweisen, daß die Methylierung

¹ KAY, H. D. u. H. ST. RAPER: Biochem. J. **16**, 465 (1922); **17**, 152 (1923).

² DAKIN, H. D.: Zus. Darst. Nr 9. — JAFFE, M.: Hoppe-Seylers Z. **48**, 430 (1906).

³ HIS, W.: Arch. f. exper. Path. **22**, 253 (1887).

⁴ HOFMEISTER, FR.: Arch. f. exper. Path. **33**, 198 (1894).

⁵ SCHMID, J.: Hoppe-Seylers Z. **67**, 155 (1910).

⁶ LOEFFLER, W.: Biochem. Z. **85**, 230 (1918).

⁷ STUBER, RUSSMAN u. PRÖBSTING: Biochem. Z. **143**, 221 (1923).

in eingeführter Guanidinessigsäure zu Methylguanidinessigsäure (Kreatin) durch Exstirpation der Schilddrüse - nach Maßgabe der Kreatininausscheidung im Harn - stark beeinträchtigt wird.

Nach FRIEDMANN¹ übt die Stellung der tertiären C-Atome in gewissen Substanzen einen bestimmenden Einfluß auf den Ablauf der Oxydationsvorgänge aus. Dieser Forscher hat festgestellt, daß monomethylierte Aminosäuren vom Typ des Sarkosins für den Organismus schwer oder gar nicht angreifbar sind, daß aber andererseits die entsprechenden Säuren mit verzweigter Kette je nach der Stellung des tertiären C-Atoms in verschieden großem Umfange vom Organismus abgebaut werden können. FRIEDMANN glaubt, aus seinen Untersuchungen gewisse Einschränkungen für die allgemeine Gültigkeit der β -Oxydation ableiten zu müssen.

In den vorher angeführten Untersuchungen hat sich aber jedenfalls gezeigt, daß ein tertiäres C-Atom in den *physiologisch* vorkommenden Substanzen für die *tierischen* Oxydationsprozesse keineswegs einen Locus minoris resistentiae darstellt.

3. Über den Mechanismus der β -Oxydation.

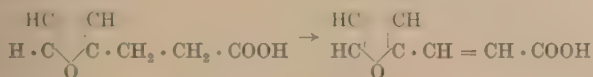
Nach den bisher angeführten Untersuchungen darf man annehmen, daß auch die höheren Fettsäuren *unter intermediärer Bildung von Ketonsäuren* durch sukzessive Verkürzung um je 2 Glieder abgebaut werden, derart, daß schließlich niedrigere Fettsäuren entstehen, die um eine gerade Anzahl von C-Atomen vermindert sind.

Hier ergibt sich nun zunächst die Frage, ob die β -Ketonsäuren über die dazwischen liegenden Oxydationsstufen oder direkt aus den entsprechenden normalen Fettsäuren entstehen.

Nach der WIELANDschen Theorie² werden diese zunächst zu ungesättigten Säuren dehydriert, dann durch Wasseranlagerung in die entsprechenden Oxy Säuren und durch weitere Dehydrierung in die Ketonsäuren übergeführt. Daß die *erste* Phase des Abbaus in einer Dehydrierung besteht, wird besonders durch die Untersuchungen von LEATHES und HARTLEY (c. S. 628) nahegelegt und weiterhin dadurch wahrscheinlich gemacht, daß bei Fütterungsversuchen mit niederen aromatischen Fettsäuren tatsächlich ungesättigte Zwischenprodukte aus dem Urin dargestellt werden konnten. So lieferte Phenylpropionsäure³ Zimtsäure:



und Furfurpropionsäure⁴ Furfuracrylsäure:



Nach Verabreichung von Phenylpropionsäure und Phenylvaleriansäure isolierte DAKIN⁵ außer Zimtsäure β -Phenyl- β -Oxypropionsäure, β -Phenyl- β -Ketopropionsäure bzw. Acetophenon und Benzoesäure. Hier konnten also alle Abbaustufen der Phenylpropionsäure nachgewiesen werden. Ordnet man die isolierten Zwischenprodukte nach ihrer Oxydationsstufe, so würde der Abbau der Phenyl-

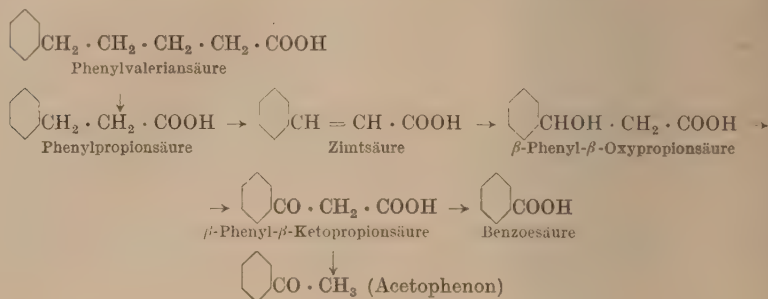
¹ FRIEDMANN, E.: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **11**, 177 (1908) - Zus. Darst. Nr 12. Med. Klin. **1909**, 1368 u. 1398.

² WIELAND, H.: Oppenheimers Handb., 2. Aufl., **2**, 252 - Erg. Physiol. **20**, 477 (1922).

³ DAKIN, H. D.: J. of biol. Chem. **4**, 419 (1908); **6**, 203, 221 (1909).

⁴ SASAKI, T.: Biochem. Z. **25**, 272 (1910).

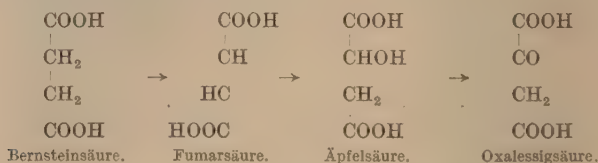
valeriansäure bzw. der Phenylpropionsäure gemäß folgender Formulierung verlaufen:



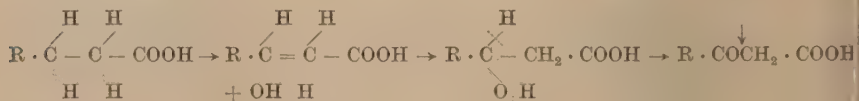
Daß hierbei Phenyl- β -Oxypropionsäure und Zimtsäure¹ mit größter Wahrscheinlichkeit intermediär gebildet werden, geht auch daraus hervor, daß diese Substanzen im Tierkörper ebenso wie die Phenylpropionsäure zu Acetophenon und Benzoessäure oxydiert werden. Ganz entsprechend konnten nach Verfütterung von β -Oxy- und β -Ketovaleriansäure die gleichen Abbauprodukte wie bei der Phenyl-Valeriansäure isoliert werden. Bei Leberdurchblutung mit Crotonsäure wird nach FRIEDMANN² β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure gebildet.



Als erste Abbaustufe wurde die ungesättigte Säure bei der von BATELLI und STERN³ entdeckten Oxydation der Bernsteinsäure durch Muskelgewebe nachgewiesen (EINBECK⁴). Die hierbei entstehende Fumarsäure geht durch die Wasseranlagerung in Äpfelsäure⁵ und nach WIELAND⁶ und THUNBERG⁷ durch weitere Dehydrierung in Oxalessigsäure über:



Diese Ergebnisse sprechen durchaus dafür, daß die normalen Fettsäuren gemäß den Anschauungen WIELANDS durch Dehydrierung, Wasseranlagerung und abermalige Dehydrierung in die Ketonsäuren übergeführt werden.



¹ ERDMANN u. MARSCHAND: Liebigs Ann. **44**, 344 (1842).

² FRIEDMANN, E. u. C. MAASE: Biochem. Z. **55**, 450 (1913).

³ BATELLI, F. u. L. STERN: Biochem. Z. **30**, 172 (1911); **31**, 478 (1911).

⁴ EINBECK, H.: Hoppe-Seylers Z. **90**, 301 (1914); **87**, 145 (1913).

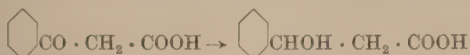
⁵ BATELLI, F. u. L. STERN: C. r. Soc. Biol. **84**, 305 (1921).

⁶ WIELAND, H.: S. 54. Zitiert auf S. 643.

⁷ THUNBERG, TH.: Zitiert auf S. 649.

Nun ergeben sich aber gewisse Schwierigkeiten für die Annahme, daß die Oxyssäuren zwangsläufige Vorstufen der Ketonsäuren sind. Nach DAKIN¹ werden die Oxyssäuren im tierischen Organismus schwerer angegriffen als die ungesättigten und gesättigten Fettsäuren, ein Befund, der hauptsächlich an aromatischen Fettsäuren erhoben wurde, und vielleicht auch nur für diese zutrifft.

In den bisher geschilderten Untersuchungen muß ferner mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die nachgewiesenen Oxyssäuren sekundär aus den Ketonensäuren entstanden sind. FRIEDMANN und MAASE² fanden, daß Acetessigsäure in der Leber einer asymmetrischen Reduktion zu l- β -Oxybuttersäure unterliegt. Brenztraubensäure wird nach den Befunden von EMBDEN und OPPENHEIMER³ in der isolierten Leber leicht in Milchsäure übergeführt. Zur gleichen Zeit wurden ähnliche Befunde von DAKIN⁴ und von BLUM⁵ erhoben. Ferner zeigten DAKIN und FRIEDMANN⁶ in Fütterungsversuchen, daß β -Ketopropionsäure (Benzoyl-essigsäure)



in l-Phenyl- β -Oxypropionsäure reduziert wird. In diesen Untersuchungen wurde auch die entsprechende ungesättigte Säure — Phenylzimtsäure — mit Glykokoll gepaart — isoliert, die durch Wasserspaltung aus der Phenyl-oxypropionsäure entstanden sein mußte. Nach NEUBAUER⁷ wird Phenylglyoxylsäure im Organismus in

Landelsäure übergeführt, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO} \cdot \text{COOH} \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{CHOH} \cdot \text{COOH}$, und KNOOP⁸ konnte nach Verfütterung von Phenyl- α -Ketobuttersäure optisch aktive Phenyl- α -Oxybuttersäure aus dem Harn der Versuchstiere isolieren. Demnach scheint die Reduktion von Ketonensäuren ein dem Organismus durchaus vertrauter Vorgang zu sein. Das hierbei wirksame Ferment, die sog. Ketoreduktase, fand übrigens LAGERMARK⁹ nur in Leber, Muskel und Niere, nicht aber in Pankreas, Lunge und Milz. BLUM (l. c.) hat nun weiter gezeigt, daß subcutane Injektionen von α -Oxybuttersäure bei hungernden Tieren keine Mehrausscheidung von Acetessigsäure und Aceton verursachen, wie sie nach Injektion von Buttersäure deutlich nachweisbar ist. Der genannte Forscher folgert daraus, daß die β -Oxybuttersäure nicht als Zwischenstufe bei der Oxydation der Buttersäure zu Acetessigsäure, sondern nur als sekundäres Reduktionsprodukt der letzteren in Betracht komme (s. hierzu DAKIN, Oxydations und reductions, insbesondere S. 38). FRIEDMANN¹⁰ hat ferner festgestellt, daß die Hydratation der Crotonsäure nur in Gegenwart von Sauerstoff verläuft, während die Reduktion der Ketonensäure auch unter anaeroben Bedingungen vor sich geht (DAKIN und WAKEMANN¹¹). Demnach ist zunächst die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß die in diesen Versuchen nachgewiesene β -Oxybuttersäure nicht unmittelbar aus Crotonsäure durch Wasseranlagerung, sondern durch Reduktion von primär gebildeter Acetessigsäure entstanden ist.

¹ DAKIN, H. D.: Oxydations and reductions. Monographie 1922.

² FRIEDMANN, E. u. C. MAASE: Biochem. Z. **27**, 474 (1910).

³ EMBDEN, G. u. M. OPPENHEIMER: Biochem. Z. **55**, 335 (1913).

⁴ DAKIN, H. D.: J. of biol. Chem. **8**, 97 (1910).

⁵ BLUM, L.: Münch. med. Wschr. **1910**, 683.

⁶ DAKIN, H. D.: J. of biol. Chem. **9**, 123 (1911). FRIEDMANN, E.: Biochem. Z. **27**, 190 (1910).

⁷ NEUBAUER, O. u. H. FISCHER: Hoppe-Seylers Z. **61**, 230 (1910).

⁸ KNOOP, F. u. E. KERTESS: Hoppe-Seylers Z. **71**, 252 (1911).

⁹ LAGERMARK, L. v.: Biochem. Z. **55**, 458 (1913).

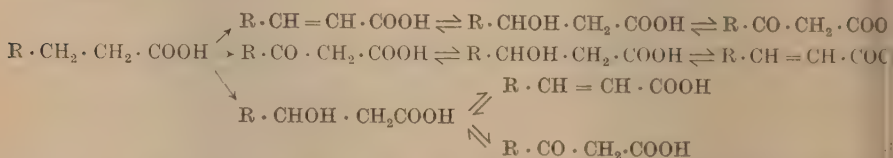
¹⁰ FRIEDMANN, E.: Biochem. Z. **61**, 281 (1914).

¹¹ DAKIN, H. D. u. A. J. WAKEMANN: J. of biol. Chem. **8**, 105 (1910).

Andererseits wird aber gerade die β -Oxybuttersäure in der isolierten Leber leicht¹ zu Acetessigsäure oxydiert (s. S. 635). Das gleiche konnte auch am Gesamtorganismus festgestellt werden und zwar von MACKENZIE² an normalen und von MINKOWSKI³ an pankreaslosen Hunden. Die Auffassung, daß die Keton-säure durch weitere Oxydation der β -Oxybuttersäure entsteht, ist also experimentell durchaus gestützt, und die Tatsache, daß unter bestimmten Bedingungen die gebildete Acetessigsäure im intermediären Stoffwechsel wieder reduziert wird, spricht durchaus nicht dagegen, daß die Oxydationsstufen in ihrer natürlichen Reihenfolge durchlaufen werden.

Es ist aber nicht zu verkennen, daß ungesättigte Säuren, Oxysäuren und Ketonsäuren durch reversible Reaktionen miteinander verbunden sind. NEUBAUER⁴ hat darauf hingewiesen, daß das Reaktionsgleichgewicht Ketonsäure $\rightleftharpoons$ Oxysäure bei einer hohen Konzentration der letzteren liegen müsse. Nach DAKIN und WAKEMANN⁵ wird dieses Gleichgewicht auch durch die jeweilige Sauerstofftension beeinflusst.

DAKIN⁶ hat neuerdings die Frage, ob die einzelnen Oxydationsstufen zwangsläufig durchschritten werden müssen, am Beispiel der Capronsäure geprüft. In Leberdurchblutungen mit Capronsäure, mit α - β -Hexensäure, β -Oxycapronsäure und β -Ketocapronsäure zeigte sich, daß sämtliche genannten Substanzen eine nahezu gleich große Acetessigsäurebildung in der Leber hervorrufen. Er nimmt dementsprechend an, daß jede der genannten Substanzen *direkt* aus der gesättigten Säure entstehen kann und daß die letztere mit jeder der erstgenannten Substanzen sich im Organismus in reversiblen Gleichgewicht befindet. Die Beziehungen der einzelnen Zwischenstufen untereinander werden demnach von ihm wie folgt formuliert:



In dieser Formulierung kommt zum Ausdruck, daß die drei Oxydationsstufen immer nebeneinander entstehen und untereinander durch reversible Reaktionen verbunden sind. Dies entspricht ja auch den tatsächlichen Verhältnissen, schließ aber doch die Möglichkeit *nicht* aus, daß jedes Keton-säuremolekül aus dem entsprechenden Fettsäuremolekül durch Dehydrierung, Wasseranlagerung und abermalige Dehydrierung entsprechend den Anschauungen WIELANDS entsteht. Diese Einzelvorgänge sind, wie vorher gezeigt wurde, sämtlich an zahlreichen Beispielen nachgewiesen. Daß außerdem das Fettsäuremolekül direkt durch aktivierten Sauerstoff oxydiert wird — und nur auf diese Weise wäre wohl ein primäre Entstehung des Keton-säuremoleküls⁷ möglich — ist nicht sehr wahrscheinlich. Die durch die Reaktionsgleichgewichte bestimmten quantitativen Beziehungen sagen jedenfalls über die *Reaktionsfolge* der Moleküle gar nichts aus.

¹ In den Versuchen von EMBDEN, SALOMON u. SCHMIDT war die Acetonbildung aus β -Oxybuttersäure durchschnittlich wesentlich größer als diejenige aus Buttersäure.

² MACKENZIE, S.: Transact. chem. Soc. **81**, 1402 (1902).

³ MINKOWSKI, O.: Arch. f. exper. Path. **31**, 85 (1893).

⁴ NEUBAUER, O.: Verh. d. Kongr. f. inn. Med. **1910**, 566.

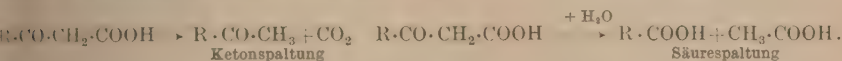
⁵ DAKIN, H. D. u. A. J. WAKEMANN: J. of biol. Chem. **8**, 105 (1910).

⁶ DAKIN, H. D.: J. of biol. Chem. **56**, 43 (1923).

⁷ Nach CLUTTERBUCK u. RAPER (Biochem. I. **19**, 385 (1925)) sollen bei der Oxydation hoher Fettsäuren durch H_2O_2 in vitro, wobei β -, γ - und δ -Ketonsäuren gebildet werden, diese als primäre Oxydationsprodukte entstehen.

Eine weitere Detailfrage betrifft die bei der β -Oxydation abgesprengten Atome. Werden diese als zweigliedriger Rest oder einzeln nacheinander abgespalten?

Die Ketonensäuren, die nach dem Vorhergesagten als unmittelbare Vorstufen im eigentlichen Kohlenstoffkettenabbau auftreten, erleiden im Organismus ebenso wie durch chemische Reagenzien Keton- oder Säurespaltung



Eine Ketonspaltung ist im Organismus bei den niedersten Ketonensäuren nachweisbar, kommt aber wahrscheinlich nur für die Acetessigsäure¹ in Betracht². Auch hier scheint die Ketonspaltung nur Nebenreaktion zu sein. Die Tatsache, daß Aceton im Organismus schwer verbrennlich³ ist, spricht jedenfalls dagegen, daß es im intermediären Stoffwechsel in größerem Umfange gebildet wird. Weiterhin zeigte DAKIN⁴, daß zwar nach Verfütterung von Phenylpropionsäure Acetophenon im Harn auftritt, daß aber die nächsthöheren Homologen der aromatischen Fettsäuren mit Sicherheit nicht über die entsprechenden Ketone als Zwischenstufen abgebaut werden. Diese letzteren geben nämlich, wie aus folgender Zusammenstellung hervorgeht, für sich verfüttert nicht die gleichen Oxydationsprodukte wie die Ketonensäuren.

Verfüttert:	Ausgeschieden:
 CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ · COOH Phenylbuttersäure:	 CH ₂ · COOH Phenylessigsäure
 CH ₂ · CO · CH ₃ Methyl-benzylketon:	 COOH Benzoesäure
 CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ · COOH Phenylvaleriansäure:	 COOH Benzoesäure
 CH ₂ · CH ₂ · CO · CH ₃ Methyl-phenyl-äthylketon:	 CH ₂ · COOH Phenylessigsäure

Weitere schöne Belege für die Auffassung, daß die Ketonensäuren im Organismus durch Säurespaltung, also unter Abtrennung von zweigliedrigen Resten abgebaut werden, daß aber andererseits bei niederen Fettsäuren auch Ketonspaltung als Nebenreaktion auftreten kann, lieferte L. HERMANN⁵. Er verfütterte substituierte Acetessigester, die je nach Eintritt von Säure- oder Ketonspaltung im Harn entweder Benzoesäure oder Phenylessigsäure liefern mußten. Bei dem niedersten Vertreter dieser Reihe trat ganz ähnlich wie bei der Acetessigsäure und der Phenyl- β -ketopropionsäure Ketonspaltung ein, bei den höheren Homo-

¹ BLEU u. KOPPEL konnten nach Injektion von Diäthylessigsäure Methylpropylketon im Urin nachweisen. In diesem Versuch, der ein besonders schönes Beispiel für eine β -Oxydation darstellt, unterlag die intermediär gebildete α -Äthylacetessigsäure ebenfalls einer Ketonspaltung.

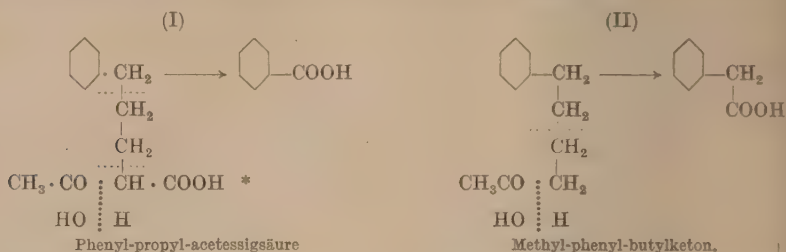
² BLEU, L. u. M. KOPPEL: Berichte deutsch. Chem. Ges. **44**, 3576 (1911).

³ GEELMUYDEN, H. CHR.: Hoppe-Seylers Z. **23**, 431 (1897). — SCHWARZ, L.: Zbl. Stoffwechs. u. Verdauungskkrankh. **1**, 1 (1909).

⁴ DAKIN, H. D.: Oxydations and reductions **1922**, insbes. S. 44.

⁵ HERMANN, L.: Hoppe-Seylers Z. **85**, 233 (1913).

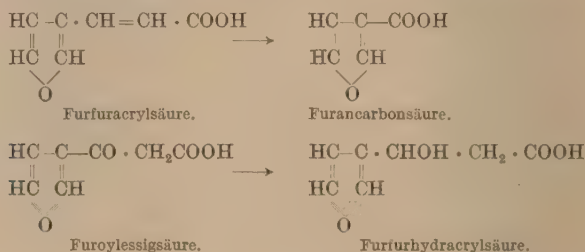
logen aber fast ausschließlich Säurespaltung. Z. B. wurde Phenylpropylacetessigsäure (als Äthylester verfüttert) fast ausschließlich zu Benzoesäure abgebaut (I).



Das entsprechende Keton lieferte jedoch Phenylessigsäure (II). Demnach wurde in beiden Fällen die Acetylgruppe durch Säurespaltung entfernt. Aus der Phenylpropylacetessigsäure war Benzoesäure über Phenylvaleriansäure, aus dem Keton aber Phenylessigsäure über Phenylbuttersäure entstanden. Die Möglichkeit, daß aus der Phenylpropylacetessigsäure durch Ketonspaltung intermediär Methyl-Phenylbutylketon entstanden war, konnte auf diese Weise ausgeschlossen werden.

Aus diesen Untersuchungen scheint hervorzugehen, daß die bei der β -Oxydation im Organismus entstehenden Ketonsäuren durch Säurespaltung abgebaut werden, derart, daß die endständige Carboxylgruppe zusammen mit dem α -C-Atom als zweigliedriger Rest, wahrscheinlich als Essigsäure, abgetrennt wird. Für eine oxydative Spaltung der β -Ketonsäuren im Organismus etwa unter Bildung von Glyoxylsäure oder Oxalsäure haben sich bis jetzt keinerlei Anhaltspunkte ergeben. Jedoch kann die Abspaltung irgendeines anderen zweigliedrigen Restes, der im Augenblick der Abspaltung besonders reaktionsfähig ist oder aber einer sofortigen Oxydation zu Endprodukten unterliegt, nicht ausgeschlossen werden (s. KNOOP und GEHRKE)¹.

FRIEDMANN² glaubt, daß die Abtrennung von zweigliedrigen Spaltstücken aus der Fettsäurekette auch ohne intermediäre Bildung der β -Ketonsäure erfolgen könnte. Er schließt dies aus Fütterungsversuchen mit Furfuracrylsäure, die ohne Bildung von Oxysäure zu Furancarbonsäure abgebaut wird, während die Ketonsäure nach Verfütterung zur Oxysäure reduziert wird, jedenfalls nicht zur Ausscheidung von Furancarbonsäure führt.



Wenn man diese Auffassung auch für die höheren Fettsäuren gelten ließe, so würden diese nach Dehydrierung unmittelbar, d. h. ohne intermediäre Bildung von β -Oxy- oder β -Ketonsäuren in niedere Spaltprodukte zerfallen. Man würde

¹ KNOOP, F. u. GEHRKE: Hoppe-Seylers Z. **146**, 63 (1925).

² FRIEDMANN, E.: Biochem. Z. **35**, 40 (1911).

* In der Formel ist die Veresterung der Carboxylgruppe der Einfachheit wegen nicht berücksichtigt.

die Erklärung dafür haben, daß bisher höhere Ketonsäuren als Zwischenprodukte des Fettsäureabbaues nicht aufgefunden wurden. Für die niederen Fettsäuren trifft die Auffassung FRIEDMANNs, wie das Auftreten niederer Ketonsäuren lehrt, mit Sicherheit nicht zu, und wir müssen in Analogie zu diesen experimentell wohlbegründeten Befunden vorläufig annehmen, daß auch der Abbau der höheren Fettsäuren über die entsprechenden Ketonsäuren verläuft.

Durch stufenweise β -Oxydation wird also aus den natürlich vorkommenden Fettsäuren mit gerader C-Atomzahl in der vorher geschilderten Weise schließlich Acetessigsäure gebildet, aus den mit ungerader C-Atomzahl letzten Endes Propionsäure, über deren Schicksal im Organismus schon berichtet wurde (s. S. 638). Der Abbau der Acetessigsäure führt mit großer Wahrscheinlichkeit zu den gleichen Endprodukten, die auch als zweigliedrige Reste aus den höheren Fettsäuren abgetrennt werden, sie zerfällt also möglicherweise in zwei Mol. Essigsäure. Doch konnte bis jetzt Essigsäure weder als Abbauprodukt der Acetessigsäure¹, noch als solches der höheren Fettsäuren im Organismus nachgewiesen werden. Dies ist um so merkwürdiger, als die Essigsäure nach einigen Forschern² relativ schwer verbrennlich sein soll, ja nach FREISE³ in der isolierten Leber im Gegensatz zu den anderen niederen Fettsäuren überhaupt nicht oxydiert wird.

Nach anderen Untersuchungen kann der normale Organismus aber doch recht große Mengen von Acetat bewältigen. Nach MALLÈVRE⁴ tritt die Essigsäure mit 75% ihres Energiegehaltes isodynam für die anderen Nährstoffe ein. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß die in der Zelle selbst aus intermediären Prozessen errührende Essigsäure leichter oxydiert wird und energetisch vollkommener ausgenutzt wird, als es in den Untersuchungen mit zugeführtem Acetat zum Ausdruck kommt.

Andererseits wird die Essigsäure anscheinend in größtem Umfange zu Synthesen verwendet. In der isolierten Leber geht sie ohne Oxydation nach EMBDEN und LOEB⁵ in Acetessigsäure über. Daß diese Synthese anscheinend auch im lebenden Organ mit größter Leichtigkeit verläuft, ist besonders bemerkenswert im Hinblick auf die komplizierte Acetessigsäuresynthese im Laboratorium des Chemikers. Auch zu Acetylierungsprozessen wird die Essigsäure anscheinend in größerem Umfange im Organismus verwendet⁶. So wurde z. B. in den KNOOPschen Untersuchungen die im Organismus aus α -Ketobuttersäure synthetisierte α -Aminophenylbuttersäure, an der zum erstenmal eine synthetische Bildung von Aminosäuren im Organismus nachgewiesen wurde, als Acetylprodukt ausgetrennt (s. f. NEUBAUER und ELLINGER und HENSEL).

Eine andere besonders wichtige Verwendungsart der Essigsäure im Tierkörper wurde von THUNBERG⁷, KNOOP⁸ und WIELAND⁹ diskutiert. THUNBERG hat mit seiner Methylenblaumethode festgestellt, daß Essigsäure durch Muskelsub-

¹ EMBDEN, G. u. MICHAUD: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **11**, 332 (1908). — DAKIN, H. D. u. J. WAKEMANN: Ebenda **8**, 105 (1910). S. f. dieselben J. of biol. Chem. **9**, 329 (1911).

² BERGELL: 24. Kongr. f. inn. Med. **1907**, 236.

³ FREISE: Biochem. Z. **54**, 474 (1914).

⁴ MALLÈVRE: Pflügers Arch. **49**, 460 (1891). — POHL: Arch. f. exper. Path. **37**, 413 (1896).

⁵ EMBDEN, G. u. A. LOEB: Hoppe-Seylers Z. **88**, 246 (1913). — LOEB, A.: Biochem. Z. **2**, 118 (1912).

⁶ KNOOP, F.: Hoppe-Seylers Z. **67**, 489 (1910). — ELLINGER, A. u. M. HENSEL: Ebenda **17**, 217 (1914). — NEUBAUER, O. u. O. WARBERG: Ebenda **70**, 1 (1910).

⁷ THUNBERG, TH.: Skand. Arch. Physiol. **40**, 1 (1920). — Zbl. Physiol. **31**, 98 (1916). — Land Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **35**, 163 (1918).

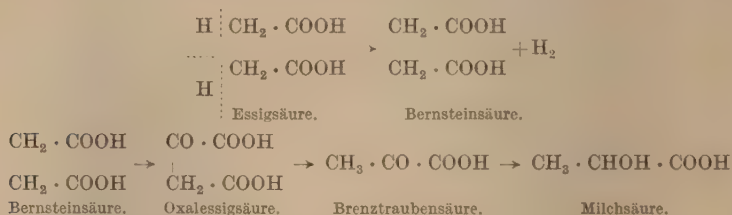
⁸ KNOOP, F.: Klin. Wschr. **1923**, 60.

⁹ WIELAND, H.: Erg. Physiol. **20**, 477 (1922). — Oppenheimers Handb., 2. Aufl., **3**, 64 (1925). — THUNBERG, TH.: Zusammenfassung; Naturwiss. **1922**, 417.

stanz sauerstofflos dehydriert¹ werden kann. Er nimmt an, daß sich dabei Bernsteinsäure bildet, die ja ein zellvertrautes Stoffwechselprodukt ist und im Organismus mit besonderer Leichtigkeit abgebaut wird. WIELAND folgert aus thermodynamischen Überlegungen, daß dieser Übergang durchaus möglich ist. In obiger Reaktion werden zweimal $209,4 - 356,8 = 62$ Cal. frei, ein Wert, der nur 6 Cal. unter der molekularen Verbrennungswärme des Wasserstoffs liegt. Demnach dürften zwei H-Atome aus den Methylgruppen zweier Essigsäurereste tatsächlich leicht abgespalten sein.

Diese Hypothese hat viel Bestechendes für sich. Man würde so eine Erklärung für das spurlose Verschwinden der Essigsäurereste haben, und die Annahme einer weiteren Oxydation zu Oxalsäure, die physiologischerweise nur in kleinsten Mengen auftritt, wäre entbehrlich.

Die weitere Umwandlung der Bernsteinsäure über Fumarsäure und Äpfelsäure in Oxalessigsäure wurde S. 644 schon besprochen. Die Oxalessigsäure geht im Gewebe unter Kohlensäureabspaltung in Brenztraubensäure über², die ja in der überlebenden Leber leicht zu Milchsäure reduziert werden kann. Fumarsäure wird auch bei der Hefegärung in Milchsäure übergeführt (H. MÜLLER zit. S. 657). Diese Reaktionsfolge führt demnach von den Fettsäuren zu den Kohlehydraten.



Im Laboratorium des Chemikers ist die Synthese der Bernsteinsäure durch Oxydation von Essigsäure mit Persulfat geglückt³. Bei Anwendung von Wasserstoffsuperoxyd, das einen den physiologischen Vorgängen vielfach ähnlichen Oxydationsmechanismus zeigt, konnte von KNOOP und GEHRKE⁴ zwar keine nennenswerte Bildung von Bernsteinsäure aus Essigsäure, wohl aber aus Aceton erzielt werden. KNOOP ist daher geneigt, die intermediäre Bildung von Bernsteinsäure aus Essigsäure in Zweifel zu ziehen.

SPIRO⁵ vertrat in letzter Zeit die Auffassung, daß beim oxydativen Abbau der Fettsäuren auch viergliedrige Reste abgespalten werden könnten. Er führt den stufenweisen Abbau der Fettsäuren auf die „Oszillation“⁶ der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Fettsäuren mit gerader und ungerader C-Atomzahl zurück, und glaubt, daß, nachdem von H. PAULY⁷ für einige Konstanten der Fettsäuren eine doppelte⁸ „Oszillation“ nachgewiesen werden konnte, bei dieser auch eine δ -Oxydation, d. h. eine solche unter Abspargung viergliedriger Reste möglich sei. Der Forscher weist in diesem Zusammenhang auf das reichliche Auf-

¹ Siehe hierzu ferner G. M. WISHART: Biochem. J. **17**, 103 (1923). QUASTEL, J. I. u. M. D. WETHAM: Biochem. J. **19**, 520, 645 (1925).

² Siehe WIELAND: Zitiert auf S. 643.

³ MORITZ u. WOLFENSTEIN: Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 2531 (1899).

⁴ KNOOP, F. u. GEHRKE: Hoppe-Seylers Z. **146**, 63 (1925).

⁵ SPIRO, K.: Biochem. Z. **127**, 299 (1922). — Siehe ferner HANS MÜLLER: Helvet. chim. Acta **5**, 163 (1922).

⁶ Unter Oszillation ist die Erscheinung verstanden, daß die physikalischen Eigenschaften der Fettsäuren mit steigender C-Atomzahl sich nicht in gleichem Sinne fortlaufend ändern, sondern hin- und herschwanken — „pendeln“.

⁷ PAULY, H.: Z. anorg. u. allg. Chem. **119**, 271 (1921).

⁸ Bei doppelter Oszillation tritt eine gewisse Ähnlichkeit der physikalischen Eigenschaften bei solchen Fettsäuren zutage, die sich jeweils um 4 C-Atome unterscheiden.

ten von Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure als Abbauprodukte der Fette beim katabolischen Abbau ohne nachweisbare Essigsäurebildung hin. Die hochinteressanten Überlegungen SPIROS sind naturgemäß experimentell nur schwer zu beweisen. Siehe auch H. MÜLLER¹.

Einen gewissen Anhaltspunkt für die Art der abgespaltenen Reste könnte nach dem auf S. 644 Gesagten die Lage der Doppelbindungen jener ungesättigten Fettsäuren ergeben, die aus dem Organfett, speziell aus der Phosphatidfraktion, isoliert wurden. Dabei entsteht ferner die Frage, ob diese offenbar schon in der Leber dehydrierten hohen Fettsäuren als Intermediärstufen des Fettabbaus anzusehen sind.

HARTLEY² fand im Leberfett des Schweines etwa 50% ungesättigte Säuren. Die zum größten Teil aus solchen mit zwei doppelten Bindungen bestanden (Linolsäure). Außer einer Säure von der Formel $C_{26}H_{32}O_2$ * mit 4 Doppelbindungen, die später als Arachidonsäure bezeichnet wurde, isolierte er eine Leinölsäure mit einer Ölsäure mit ungesättigten Bindungen zwischen dem 6. und 7. C-Atom von der entstehenden Methylgruppe aus gerechnet. Die Leinölsäure entsteht mit großer Wahrscheinlichkeit aus der Ölsäure des Depotfettes und die neu entdeckte Ölsäure aus Stearinsäure.

Die zuerst von HARTLEY aufgefundene Arachidonsäure wurde später von EYRE und SIMMS als integrierender Bestandteil der Leberphosphatide nachgewiesen; BLOOR fand sie in der Cephalinfraktion des Herzens (in einer Menge von 6% des Rohcephalins).

Nach neueren Untersuchungen von WESSON ist diese Säure eine regelmäßige Komponente des Organ- und Leberfettes. Der genannte Forscher konnte weiterhin an Ratten zeigen, daß der Arachidonsäuregehalt der Organe und besonders der Leber bei vermehrtem Fettumsatz stark ansteigt. Bei hungernden Tieren macht sich diese Steigerung zeitlich erst dann bemerkbar, wenn Acetonkörper auftreten, wenn also die Glykogenvorräte aufgebraucht sind. WESSON schließt aus seinen Befunden, daß die Arachidonsäure nicht, wie HARTLEY angenommen hatte, speziell aus Kohlehydraten entsteht, sondern daß sie vielmehr ein Zwischenprodukt des intermediären Abbaus und Umbaus jedenfalls eines Teiles der Fettsäuren mit weniger als 20 C-Atomen auftritt. Über die Lage der vier ungesättigten Bindungen in der Arachidonsäure ist leider noch nichts bekannt.

Da gemäß allen vorliegenden Untersuchungen der Abbau der Fettsäuren im Organismus von der Carboxylgruppe aus durch oxydative Abspaltung zweier niedriger Reste erfolgt, ist eine Sprengung der Doppelbindung zwischen dem 6. und 7. C-Atom, wie sie in den von HARTLEY entdeckten ungesättigten Fettsäuren vorhanden ist, nicht sehr wahrscheinlich. Auch geht ja aus den Untersuchungen von KNOOP und aus chemischen Analogien hervor, daß die Aufspaltung der Fettsäuren nicht notwendigerweise an den ungesättigten Stellen erfolgen muß³.

Die von LEATHES und von JOANNOVICS und PICK entdeckte Desaturierung der Fettsäuren scheint demnach noch nicht eine oxydative Spaltung an den disponierten Stellen in unmittelbarem Gefolge zu haben. Sie ist wohl mehr als eine mit der Phosphatidbildung zusammenhängende Umwandlung zu betrachten, die den oxydativen Abbau der Fettsäuren in den Organen begünstigt. Vielleicht stellen gar die Phosphatide selbst eine Zwischenstufe bei diesem Abbau dar.

¹ MÜLLER, HANS (zit. S. 657) vermutet, daß auch Bernsteinsäure oxydativ abgespalten werden könnte. Bei der Oxydation mit H_2O_2 in vitro ist das nach CLUTTERBUCK u. RAPER (zit. S. 646) tatsächlich der Fall.

² HARTLEY, P.: J. of Physiol. 38, 353 (1909).

* Diese Fettsäure ist wahrscheinlich durch Synthese entstanden. Siehe auch LEVENE, SIMMS: Zitiert auf S. 628.

³ FRIEDMANN, E.: Biochem. Z. 27, 113 (1910).

4. Aufbau der Fettsäuren.

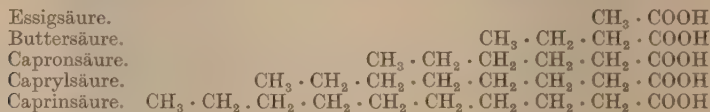
Die Tatsache, daß in den tierischen Fetten ausschließlich Säuren mit gerader C-Atomzahl enthalten sind, weist schon darauf hin, daß im tierischen Organismus überhaupt nur Fettsäuren dieser Art entstehen. Bei der aseptischen Autolyse der Leber konnte eine Bildung der niedersten Glieder nachgewiesen werden. MAGNUS-LEVI¹ fand Essigsäure, Buttersäure und Capronsäure.

In diesen Untersuchungen traten außerdem, wie bei der bakteriellen Buttersäuregärung, Wasserstoff und Kohlensäure in ungefähr äquivalenten Mengen auf. Dadurch wurde es wahrscheinlich, daß beiden Vorgängen ganz ähnliche chemische Prozesse zugrundeliegen.

Bei der Buttersäuregärung werden außer Kohlehydraten auch Milchsäure und Glycerin in niedere Fettsäuren mit gerader C-Atomzahl hauptsächlich in Buttersäure übergeführt (PASTEUR, A. FITZ²). Demnach muß die Buttersäure — jedenfalls in den Versuchen mit Milchsäure oder Glycerin — durch einen synthetischen Prozeß entstehen, wobei z. B. zwei Mol Milchsäure ein Mol Buttersäure neben Kohlensäure und Wasserstoff liefern.

PASTEUR und FITZ machten daher schon die Annahme, daß die Milchsäure ein obligates Zwischenprodukt der Fettsäurebildung aus Kohlehydraten sei. Aber erst in neuerer Zeit konnte durch NEUBERG³ endgültig bewiesen werden, daß auch bei dieser Gärungsform, zwar nicht Milchsäure selbst, aber ein verwandtes Zuckerspaltprodukt mit 3 C-Atomen intermediär auftritt.

Außer Buttersäure und Essigsäure werden nach RAPER⁴ auch Capronsäure und Caprylsäure, und wie NEUBERG und ARINSTEIN³ zeigten, auch Caprinsäure gebildet. Die bisher bei der Buttersäuregärung nachgewiesenen Säuren bilden also eine Reihe, deren Glieder sich um jeweils 2 C-Atome unterscheiden.



Diese Zusammenstellung weist schon darauf hin, daß die einzelnen Säuren durch stufenweise Synthese aus Bausteinen mit 2 C-Atomen entstehen.

Auf Grund der Tatsache, daß Milchsäure unter Abspaltung von Ameisensäure⁵ leicht in Acetaldehyd übergeführt werden kann, der wie die Aldehyde überhaupt eine besondere Kondensationsfähigkeit zeigt, gelangte FITZ (l. c.) zu der Auffassung, daß eine Aldolkondensation die Grundreaktion der fermentativen Buttersäure- bzw. Fettsäuresynthese sei. HOPPE SEYLER⁶ hat schon auf die große Ähnlichkeit der fermentativen Fettsäurebildung mit entsprechenden rein chemischen Vorgängen hingewiesen. Beim Erhitzen von milchsaurem Kalk⁷

¹ MAGNUS-LEVI, A.: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **2**, 261 (1902) — Arch. Anat. u. Physiol. Abtlg., (1902) 365.

² PASTEUR, L.: Jahresber. Chem. **1862**, 477. FITZ, A.: Ber. dtsch. chem. Ges. **9**, 1349 (1876); **11**, 42 (1878); **13**, 1309 (1880).

³ NEUBERG, L. u. B. ARINSTEIN: Biochem. Z. **111**, 269 (1921). — Siehe ferner CZAPEK, J. Biochem. Pflanz. **1**. Jena 1913.

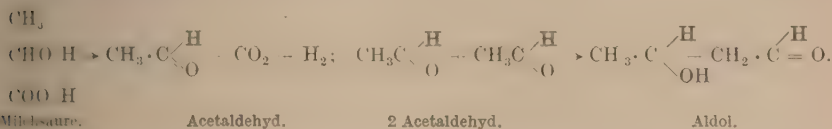
⁴ RAPER, H. S.: J. of Physiol. **35**, Proc. 24 (1907).

⁵ ERLÉNMEYER: Chem. Zbl. **1868**, 343.

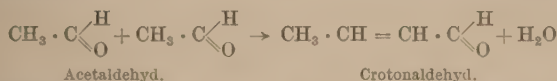
⁶ HOPPE-SEYLER: Hoppe-Seylers Z. **2**, 1 (1878); **3**, 351 (1879).

⁷ Oder auch von Glucose, die bei niederer Temperatur zunächst in Milchsäure übergeführt wird.

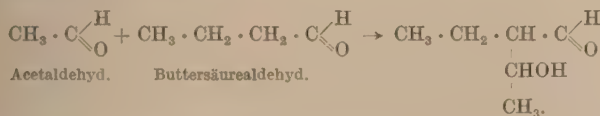
i Gegenwart von fixem Alkali werden niedere¹ Fettsäuren -- nach HOPPE SEYLER auch feste Säuren -- gebildet. Jedenfalls entsteht unter primärer Abspaltung von Ameisensäure u. a. Buttersäure, so daß der hier in Betracht kommende synthetische Prozeß in einer Kondensation von intermediär gebildetem Acetaldehyd zu sehen dürfte. Ameisensäure wird ja unter bestimmten Bedingungen² in CO_2 und H_2 gespalten, also in die gleichen gasförmigen Produkte, die auch bei der Buttersäuregärung gebildet werden.



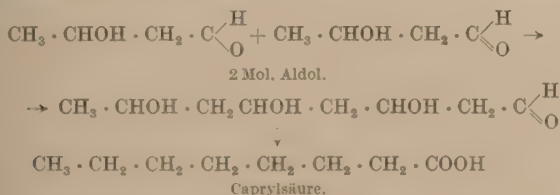
NICKER³ nahm ebenfalls Acetaldehyd als den eigentlichen Baustein der fermentativen Fettsäuresynthese an, glaubte aber, daß nach Analogie gewisser chemischer Kondensationsreaktionen (Perkinsynthesen) zunächst der ungesättigte Aldehyd⁴ entstände.



Aus chemischen Analogien ergibt sich, daß die weitere Kondensation mit Acetaldehyd, die zu den jeweils um 2 C-Atome höheren Oxyaldehyden führt, im Aldolstadium erfolgen muß, d. h. bevor die β -Oxygruppe reduziert worden ist; denn bei der Kondensation von höheren *normalen* Aldehyden mit Acetaldehyd entstehen **verzweigte Ketten**.



Andererseits zeigte RAPER⁵, daß bei Kondensation von 2 Molekülen Aldol der entsprechende Dioxyaldehyd mit 8 C-Atomen in gerader Kette gebildet wird, der durch Reduktion der Oxygruppen und Oxydation der Aldehydgruppe in Normalcaprylsäure übergeführt werden kann.



NEUBERG und ARINSTEIN konnten dann in ihren grundlegenden Untersuchungen über die Buttersäuregärung mit dem Abfangverfahren den inter-

¹ RAPER, H. S.: Chem. Zbl. 1905 I, 1589. — Vgl. NEF: Liebigs Ann. 335, 300.

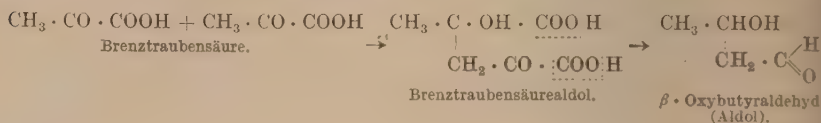
DEVILLE u. DEBRAY: C. r. Ac. Sci. **78**, 1782. — MAILHE: Chem.-Ztg **33**, 254.

NENCKI, N.: J. prakt. Chem. **17**, 105 (1878).

⁴ Über die Beziehungen zwischen Oxyaldehyden und ungesättigten Aldehyden siehe weiter unten.

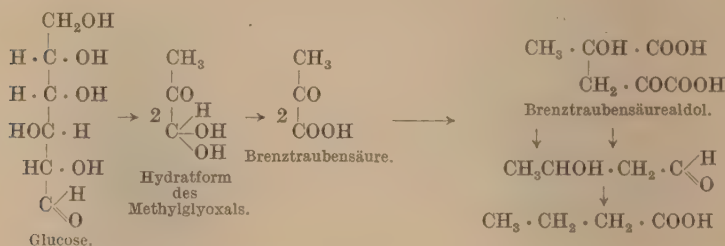
RAPER, H. S.: *Transact. chem. Soc. of London* **91**, 1831 (1907).

mediär gebildeten Acetaldehyd selbst isolieren und zeigen, daß bei Fixierung der Acetaldehydstufe die Fettsäurebildung ausbleibt. Es ergab sich weiterhin, daß wahrscheinlich nicht der Acetaldehyd, sondern die Brenztraubensäure, die auch selbst vergoren wird¹, und die als die unmittelbare Vorstufe des Acetaldehydes betrachtet werden muß, der Aldolkondensation unterliegt.



Hiernach würde die CO_2 -Abspaltung erst nach der Kondensation erfolgen. Der Wasserstoff wird bei der Dehydrierung der primär entstehenden Triose oder ihres Umwandlungsproduktes (nach NEUBERG Methylglyoxal in Freiheit gesetzt, wobei die Brenztraubensäurestufe entsteht.

Demnach dürften die Vorgänge wie folgt formuliert werden.



Für die Entstehung der Buttersäure aus Aldol zieht NEUBERG eine oxydativ reduktive Umwandlung zwischen der Aldehydgruppe und der β -Oxygruppe in Betracht. Bei den höheren Oxyaldehyden würde durch diese Umlagerung nach dem Vorhergesagten der Endpunkt der Kondensationsvorgänge bestimmt sein. Die gebildeten Oxygruppen (außer der am β -C-Atom befindlichen) müssen sekundär reduziert werden.

Daß auch der Aufbau der hohen Fettsäuren in einer der Buttersäuregärung ganz analogen Weise verläuft, geht aus den Untersuchungen von HAEHN und KINTTOF² an fettbildender Hefe (*Endomyces vernalis*) hervor. Dieser Hefepilz wächst am besten auf Bierwürze. Dabei tritt in fettfreien „Eiweißkulturen“ eine reichliche schon mikroskopisch sichtbare Fettbildung zutage, als deren obliques Zwischenprodukt auch hier der Acetaldehyd mit dem NEUBERGSchen Abfangverfahren nachgewiesen werden konnte. Wird die Nährlösung durch Acetaldehyd, Brenztraubensäure oder Aldol ersetzt, so tritt ebenfalls reichliche Fettbildung ein. (Mit Acetaldehyd z. B. bis 9% der Trockensubstanz.)

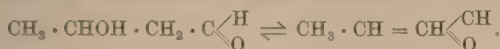
Die Autoren nehmen an, daß die weitere Kondensation von Aldol mit Acetaldehyd zunächst zu Dioxycapronaldehyd führt, und daß daraus durch Dehydratisierung Sorbinaldehyd gebildet wird. Die Kohlenstoffkette der Stearinsäure sollte dann durch Kondensation von 3 Mol. Sorbinaldehyd entstehen.

Daß ungesättigte Aldehyde als Zwischenstufen der Fettsäuresynthese auftreten, ist wenigstens für die Pflanzen nach den Untersuchungen von CURTIUS

¹ Aus Brenztraubensäure selbst entsteht dabei hauptsächlich Essigsäure, während bei Vergärung des Brenztraubensäurealdols vorwiegend Buttersäure gebildet wird.

² HAEHN, H. u. W. KINTTOF: Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 439 (1923).

FRANZEN¹ sehr wahrscheinlich, die aus grünen Blättern außer höheren ungesättigten Aldehyden insbesondere Hexylenaldehyd $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CHO}$ entstehen konnten. Die Autoren denken sich diesen allerdings durch weitgehende Reduktion von Glucosemolekülen entstanden. Da aber auch bei den höheren Fettsäuren Acetaldehyd als Stoffwechselprodukt² aufgefunden wurde, ist die Entstehung des Hexylenaldehydes durch Kondensation von Acetaldehyd mit nachfolgender Reduktion und Dehydratation wohl auch hier als wahrscheinlicher anzunehmen. Wie S. 646 dargelegt werden konnte, sind Oxysäuren und ungesättigte Säuren durch Gleichgewichtsreaktionen $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{COOH} \rightleftharpoons \text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ verbunden. Mit größter Wahrscheinlichkeit liegen ähnliche Verhältnisse für die im Fettsäureaufbau entstehenden ungesättigten und Oxy-Aldehyde vor:



In der künstlich durchbluteten isolierten Leber wird aus Acetaldehyd³ und Traubensäure⁴ β -Oxybuttersäure bzw. Acetessigsäure gebildet — offenbar aus β -Oxybuttersäurealdehyd (Aldol). Die erste Phase des Fettaufbaues im Tierkörper verläuft also dem entsprechenden Vorgang bei der Buttersäuregärung durchaus analog.

Nachdem weiterhin durch NEUBERG und Mitarbeiter⁵ Acetaldehyd auch als Zwischenprodukt des Kohlehydratabbaues im Tierkörper mit Sicherheit nachgewiesen worden ist, dürften wohl keinerlei Bedenken vorliegen, den nur an niederen Organismen studierten Mechanismus der Fettsäuresynthese auf die höheren Lebewesen zu übertragen.

Anm.: Wie NENCKI (s. S. 653) nahm auch MAGNUS-LEVI⁶ an, daß ungesättigte Aldehyde primäre Kondensationsprodukte nach Art einer PERKINSschen Synthese entstehen. Daß Organismus tatsächlich zu Synthesen dieser Art befähigt ist, beweisen Untersuchungen von JAFFÉ und COHN⁷, nach denen Furfurol im tierischen Organismus in Furfuraerylsäure übergeführt wird.

Für den Aufbau der Fettsäuren aus zweigliedrigen Spaltstücken muß aber auch eine Bildung aus Essigsäure in Betracht gezogen werden. Nach den Befunden von EMBDEN⁸ und LOEB, die von DAKIN⁹ und von FRIEDMANN¹⁰ bestätigt wurden, wird Essigsäure schon in der isolierten Leber leicht in Acetessigsäure (β -Keto-Buttersäure) über. Die Ketosäuren können nach unsern bisherigen Kenntnissen leicht zu den entsprechenden Oxysäuren und mit großer Wahrscheinlichkeit weiter zu normalen Säuren reduziert werden. Demnach ist durchaus mit der Möglichkeit zu rechnen, daß *alle* dem Fettabbau zugrunde liegenden Einzelreaktionen reversibel sind und in umgekehrter Richtung zum Fettaufbau führen. Die Kondensation von Essigsäure mit Buttersäure oder den höheren Homologen der Fettsäurereihe ist zwar bis heute nicht erwiesen. Daß die höheren Fettsäuren aus Essigsäure über Acetessigsäure gebildet werden können, ist immer noch wahrscheinlich; wir wissen, daß im Intermediärstoffwechsel vielfach verschiedene Wege für die gleichen Umwandlungen möglich sind.

¹ CURTIUS u. H. FRANZEN: Liebigs Ann. **404**, 93 (1914). — Siehe ferner H. FRANZEN: Hoppe-Seylers Z. **112**, 301 (1921).

² KLEIN, G.: Naturwiss. **1925**, 21.

³ FRIEDMANN, E.: Beitr. chem. Physiol. u. Path. Z. **11**, 202 (1908).

⁴ EMBDEN, G. u. OPPENHEIMER: Biochem. Z. **45**, 186 (1912).

⁵ NEUBERG u. O. HIRSCH: Biochem. Z. **134**, 415 (1922). — NEUBERG, O. u. A. GOTTLIEB: Biochem. Z. **146**, 164, 185 (1924).

⁶ MAGNUS-LEVI, A.: Arch. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. **1902**, 365.

⁷ JAFFÉ, M. u. R. COHN: Ber. dtsh. chem. Ges. **20**, 2311.

⁸ LOEB, A.: Biochem. Z. **47**, 118 (1912). — EMBDEN, G. u. A. LOEB: Hoppe-Seylers Z. **118**, 246 (1913).

⁹ DAKIN, H. D.: Zus. Darst. Nr. 11. ¹⁰ FRIEDMANN, E.: Biochem. Z. **55**, 436 (1913).

5. Umbildung und Neubildung des Fettes im Intermediärstoffwechsel.

Vergleichen wir den intermediären Abbau der einzelnen Nährstoffe nach ihrer hydrolytischen Spaltung durch die Verdauungsfermente, also jene mit Oxydation und Kohlenstoffkettensprengungen einhergehenden Umwandlungen der Fettsäuren, Aminosäuren und Monosaccharide untereinander, so ergeben sich deutliche Unterschiede.

Die sauerstoffarmen langen Ketten der höheren Fettsäuren werden unter Abtrennung von zweigliedrigen Resten *stufenweise* in kleinere Moleküle übergeführt. Demgegenüber ist das Glucosemolekül von vornherein durch die Substitution jedes C-Atoms mit einem Sauerstoffatom weitgehend aufgelockert (KNOOP). Der intermediäre Abbau der Kohlehydrate vollzieht sich zum Teil in anaeroben Spaltungen und Umlagerungen, wobei Stoffe mit besonderer Reaktionsfähigkeit entstehen.

Einige Aminosäuren, z. B. Glykokoll, Alanin, Cystein stehen in naher Stoffwechselchemischer Beziehung zu den Kohlehydraten bzw. deren Spaltprodukten; ihr oxydativer Abbau dürfte sich mit ähnlicher Geschwindigkeit wie der der Kohlehydrate vollziehen. Die übrigen Aminosäuren sind meist Acetessigsäurebildner (s. S. 639), sie unterliegen also nach der Desaminierung dem gleichen Oxydationsmechanismus wie die Fettsäuren. Aber ihre Fettsäurekette ist nur kurz, sie werden schon in der isolierten Leber mit Leichtigkeit desaminiert und zu Acetessigsäure abgebaut, wobei auch der aromatische Kern von Tyrosin und Phenylalanin eine völlige Aufspaltung erleidet. Im Gegensatz zu den Fettsäuren führt also der Abbau der Kohlehydrate und der Aminosäuren in *kurzen* Reaktionsfolgen zu Zwischenprodukten, nämlich Milchsäure und Acetessigsäure, die sich zwar unter bestimmten Bedingungen anhäufen können, auf deren Oxydation und anderweitige Verwertung der normale Organismus aber besonders eingestellt zu sein scheint.

Aus diesem Gegensatz sollte hervorgehen, daß der intermediäre Abbau der Kohlehydrate und Aminosäuren jedenfalls einen ganz anderen Charakter hat als die stufenweise Oxydation der großen den Paraffinen nahestehenden Fettsäuremoleküle, deren Verbrennung man mit dem langsamen Glimmen des Zunder vergleichen könnte.

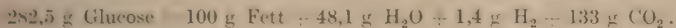
Andererseits können die Fette mit besonderer Leichtigkeit durch Ablagerung in den Depots den Verbrennungsprozessen entzogen werden. Hierauf und vor allem auf den eigentümlichen Abbaumechanismus der Fettsäuren dürfte es zurückzuführen sein, daß der Umsatz des Fettes im Gesamtorganismus hinter dem der anderen Nährstoffe zurücksteht, wenn diese in ausreichender Menge zur Verfügung sind. Hiernach ist es auch verständlich, weshalb große Fettzulagen den Fettstoffwechsel¹ nicht steigern.

Ganz ähnlich wie der Fettabbau geht die Fettsynthese in einzelnen Stufen vor sich. Unter kontinuierlicher Aldolisierung, Dehydratation und Hydrierung werden die Aldehydmoleküle aneinander gereiht. Unter entsprechenden Kondensationen mit noch umfangreicheren Reduktionen würde eine Bildung von höheren Fettsäuren aus Essigsäureresten verlaufen. Mit einem derartigen einzelnen Etappen verlaufenden Mechanismus dürfte die relativ langsam verlaufende Fettneubildung z. B. aus Kohlehydraten oder gar aus Eiweiß erklären sein.

Aus einem Glucosemolekül werden 2 Acetaldehyd- oder 2 Essigsäuremoleküle gebildet. Zur Synthese von 2 Molekülen Stearinsäure sind demnach 9 Glucose-

¹ Bei Diabetikern eine ev. Zuckerbildung aus Fettsäuren!

eküle erforderlich. MAGNUS-LEVI¹ hat auf Grund dieser Vorstellung folgende Formel für den Übergang von Kohlehydrat in Fett aufgestellt:



Aus neueren Gesamtstoffwechseluntersuchungen mit direkter und indirekter Kalorimetrie ist die Richtigkeit obiger Formulierung weitgehend bestätigt (s. S. 611).

Die Fettbildung aus Eiweiß ist weniger deutlich nachweisbar als eine solche aus Kohlehydrat. Jene Aminosäuren, die im diabetischen Organismus direkt in Zucker übergehen (s. DAKIN²), werden mit größer Wahrscheinlichkeit über die Zwischenstufen wie die Kohlehydrate in Fett umgewandelt. Für die Essigsäure bildenden Aminosäuren könnte man einen hypothetischen Aufweg über den Aldehyd der Oxybuttersäure ableiten. Ob aber β -Oxybuttersäure zu Aldol reduziert wird, oder ob dieses direkt beim Abbau der Fettsäuren stehen kann, ist bis jetzt nicht erwiesen. Die Tatsache, daß eine Fettbildung aus Eiweiß im Organismus nicht ohne weiteres nachweisbar ist, dürfte vielleicht im Sinne gedeutet werden, daß nicht alle Aminosäuren zur Fettsynthese verwendet werden können, möglicherweise nur jene, die im diabetischen Organismus, die Acetessigsäurebildung direkt in Zucker übergehen, und auch diese nur dann, wenn nach Auffüllung der Kohlehydratspeicher die Möglichkeit zur intermediären Ketonkörperbildung ausgeschaltet ist (s. S. 609).

Für eine Zuckerbildung aus Fett muß in erster Linie die von THUNBERG, ERLAND und KNOOP (s. S. 649) diskutierte Möglichkeit einer intermediären Bernsteinsäurebildung aus den beim Fettsäureabbau entstehenden Essigsäuren in Betracht gezogen werden. HANS MÜLLER³ hat übrigens darauf hingewiesen, daß vielleicht Bernsteinsäure als solche aus der Kette der höheren Fettsäuren oxydativ abgespalten werden könnte. Daß die Bernsteinsäure⁴ wenigstens im diabetischen Organismus in Zucker umgewandelt wird, darf als gesicherte Tatsache angesehen werden⁵. Die experimentellen Grundlagen dieser Theorie haben, wie schon S. 650 erwähnt, nur insofern eine Lücke, als die Bildung von Bernsteinsäure im Tierkörper weder beim Abbau der höheren Fettsäuren noch aus Essigsäure selbst bewiesen werden konnte. Eine „Rückumwandlung“ von Bernsteinsäure in Kohlehydrat wurde für die Hefegärung bis zu einem gewissen Grade durch MEYERHOF⁶ wahrscheinlich gemacht. Über die Zuckerausscheidung nach Injektion von Acetat bei phlorrhizinvergifteten Hunden s. GEELMUYDEN⁷.

Noch weniger experimentell begründet ist die immer wieder auftauchende Vermutung (s. MINKOWSKI⁸), daß die Acetonkörper Zwischenstufen der Zuckerbildung aus Fett seien. Wenn auch diese Auffassung, die in neuerer Zeit einen wichtigen Vorkämpfer in GEELMUYDEN gefunden hat, den rätselhaften Zusammenhang von Ketonkörperbildung und Zuckerverbrennung weitgehend erklären könnte, so haben sich doch bis heute noch keinerlei sichere Anhaltspunkte für einen intermediären Übergang z. B. von Oxybuttersäure in Kohlehydrate ergeben. GEELMUYDEN⁹ selbst konnte allerdings bei phlorrhizindiabetischen Tieren nach Veresterung von Fetten und Acetonkörpern eine erhebliche Steigerung der Zucker-

¹ MAGNUS-LEVI, A.: Oppenheimers Handb., 1. Aufl., 4, 473 (1911).

² DAKIN, H. D.: Oxydations and reductions, insbes. S. 75. London 1922.

³ MÜLLER, H.: Helvet. chim. Acta 5, 163 (1922).

⁴ RINGER, J. A. u. E. M. FRANKEL: J. of biol. Chem. 14, 539 (1913). Über die einzelnen Stadien siehe S. 650.

⁵ Die Umwandlung von Fumarsäure in Milchsäure wird auch durch gärende Hefe bewiesen.

⁶ MEYERHOF, O.: Biochem. Z. 162, 43 (1925).

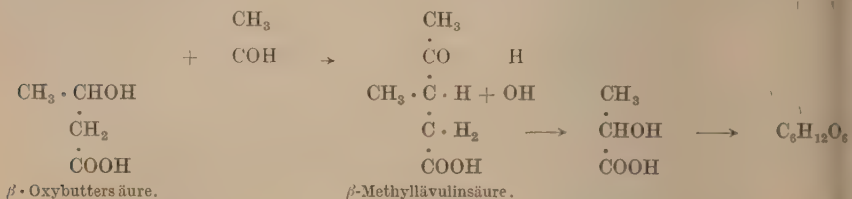
⁷ GEELMUYDEN: Siehe Zus. Darst. Nr. 2.

⁸ MINKOWSKI: Arch. f. exper. Path. 31, 184 insbes. (1903).

⁹ GEELMUYDEN: Zus. Darst. Nr. 3, insbes. S. 205ff.

ausscheidung beobachten. Der Forscher weist ferner darauf hin, daß in den schon erwähnten Untersuchungen von BAER und BLUM (s. S. 639) bei Verfütterung von Acetessigsäurebildnern in vielen Fällen eine Steigerung der Zuckerausscheidung nachweisbar war, und glaubt, diese und seine Befunde durch eine intermediäre Kohlehydratbildung aus Acetonkörpern erklären zu können.

RINGER¹ fand, daß Acetaldehyd und Propionaldehyd bei phlorrhizindiabetischen Tieren eine Ausscheidung von Extrazucker hervorrufen, der in seiner Menge die der verfütterten Aldehyde übertrifft; dabei tritt gleichzeitig eine Verminderung der Ketonurie ein. Der Forscher schließt aus diesen Ergebnissen, daß sie aldehydartige Spaltprodukte der Zucker mit Oxybuttersäure etwa entsprechen folgender Formulierung:



intermediär vereinigen.

Auch die Untersuchungen SHAFFERS² über die ketolytische Wirkung der Glykolaldehyde lassen eine ähnliche Deutung zu.

Nehmen wir überhaupt den Übergang von Fett in Kohlehydrat unter bestimmten Bedingungen als wahrscheinlich an, so muß doch zugegeben werden, daß die speziellen Zwischenprodukte einer derartigen Umwandlung noch völlig in Dunkel gehüllt sind.

Für eine allgemeine Betrachtung der ganzen Frage scheint uns jedoch die Heranziehung unserer Kenntnisse über die beim Fettsäureabbau stattfindenden Vorgänge wichtig zu sein. Die Konstanz der MINKOWSKISCHEN Zahl (s. S. 614) die das Verhältnis der Zuckerausscheidung zum Eiweißumsatz beim Phlorrhizidiabetes des Hundes angibt, deutet ja wohl darauf hin, daß unter bestimmten Bedingungen nur ein bestimmter Teil des Eiweißes, etwa die Hälfte, mit besonderer Leichtigkeit in Zucker übergeht. Man denkt dabei vor allem an die der Milchsäure nahestehenden Aminosäuren, wie Alanin und Cystein, ferner an Glykokoll, die ebenfalls als sicherer Zuckerbildner bekannt ist.

Nun nimmt der Quotient D : N beim schweren Diabetes des Menschen auch bei völlig kohlehydratfreier Ernährung, Werte an, die die MINKOWSKISCHE Zahl wesentlich überschreiten. Es ist also durchaus wahrscheinlich, daß unter bestimmten Bedingungen auch die acetessigsäurebildenden Aminosäuren in Zucker übergeführt werden.

Mag man nun gemäß der älteren Auffassung annehmen, daß die Acetonkörper Zwischenstufen der Zuckerneubildung seien, oder mag man mit THUNBERG, WIELAND und KNOOP, l. c., eine Kohlehydratsynthese aus den bei der Oxydation der Fettsäuren abfallenden Essigsäureresten über Bernsteinsäure für wahrscheinlicher halten, jedenfalls muß die Möglichkeit einer Kohlehydratsynthese aus den Abbauprodukten der Fettsäuren zugegeben werden, wenn man es als gesicherte Tatsache hinnimmt, daß das Eiweiß auch mit seinem ketoplastischen Anteil an der Zuckerbildung teilnehmen kann; denn die Abbauprodukte sind in beiden Fällen die gleichen, nämlich Acetessigsäure bzw. Essigsäure.

¹ RINGER, J. A. u. E. M. FRANKEL: J. of biol. Chem. **16**, 563 (1913/14).

² SHAFFER, P. A. u. T. E. FRIEDEMANN: J. of biol. Chem. **61**, 585 (1924).

IV. Die Acidosis.

1. Erscheinungen und Ursachen.

Mit dem von NAUNYN¹ eingeführten Ausdruck Acidosis wird die Anhäufung aus dem intermediären Stoffwechsel herrührenden organischen Säuren, insbesondere der β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure, im Organismus bezeichnet.

Stärkere Ausscheidung von Ketonkörpern wird bei verschiedenen pathologischen und auch physiologischen Zuständen beobachtet, so bei allen Diabetesformen², beim periodischen Erbrechen der Kinder³, bei der Chloroformnarkose⁴, aber auch schon im Hungerzustande, beim Menschen⁵ schon nach Entziehung der Kohlehydrate und in der Schwangerschaft⁶. Unter normalen Bedingungen, so bei gemischter Kost, werden von gesunden Menschen 10–30 mg Aceton im Harn und 30–80 mg in der Expirationsluft täglich ausgeschieden (MAGNUS LEVI⁷).

Bei pathologischen Zuständen geht die Ausscheidung von Acetonkörpern stets immer der Ketonämie, d. h. der Anhäufung von Acetessigsäure, β -Oxybuttersäure und Aceton im Blut parallel⁸. Normalerweise enthält das Blut in 100 ccm 13–26 mg⁹ Acetonkörper — als Aceton berechnet — bei Diabetikern bis zu 2,5 g. Auch bei der Phosphorvergiftung wurde die Ausscheidung von Ketonkörpern beobachtet¹⁰; doch steht hier das vermehrte Auftreten von Milchsäure in Blut und Urin im Vordergrund (s. Beitrag ISAAC-SIEGEL d. Handb. Bd. V).

Die Anhäufung von organischen Säuren im Organismus führt zu einer Verminderung der Alkalireserve des Blutes. Dabei wird die aktuelle Reaktion durch vermehrte Kohlensäureabgabe innerhalb gewisser Grenzen aufrechterhalten.

Die Veränderungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes wurden hauptsächlich bei der Schwangerschaft und beim Diabetes mellitus des Menschen untersucht. Bei Graviden fand HASSELBALCH und GAMMELTOFT¹¹ durchschnittlich einen um 0,5 geringeren Wasserstoffexponenten als nach der Geburt. HASSELBALCH¹² und später mit verbesserter Methodik bei Schwangeren einen Wasserstoffexponenten $pH = 7,30$, bei Müttern $pH = 7,33$ als Durchschnitt mehrerer Untersuchungen. Die aktuelle Blutreaktion ist demnach während der Schwangerschaft nur wenig — allerdings im Sinne einer Acidosis — verändert. Die Alkalireserve¹³ des Blutes

¹ NAUNYN, B.: Der Diabetes mellitus, 2. Aufl. Wien 1906.

² GEELMUYDEN, H. CHR.: Zus. Darst. Nr. 1. — v. NOORDEN-ISAAC: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung, 8. Aufl. (1927).

³ PLAUDER-SCHLOSSMANN: Handb. d. Kinderheilk. III. Leipzig 1924.

⁴ REICHER: Z. klin. Med. **65**, 235 (1908). — BALDWIN, H.: J. of biol. Chem. **1**, 239 (1905/06). — BECKER, E.: Dtsch. med. Wschr. **1894**, 359, 380, 404. — GREVEN: Arch. Verdgsgskh. **2**, 126 (1896). Siehe ferner KOCHMANN: Heffters Handb. d. exper. Pharm. **1**, 137 ff. (1923).

⁵ GEELMUYDEN, H. CHR.: Hoppe-Seylers Z. **23**, 431 (1897). — v. NOORDEN u. W. ISAAC: Zus. Darst. **21**. — MAGNUS-LEVY, A.: Zus. Darst. Nr. 17 u. 18.

⁶ PORGES, O. u. J. NOVAK: Berl. klin. Wschr. **1911**, Nr. 39, 1757. — ENGE: Amer. J. Obstet. **74**, Nr. 5 (1916). — HALBAN-SEITZ: Handb. d. Physiol. u. Path. d. Weibes.

⁷ MAGNUS-LEVI, A.: Insbes. S. 359. Zus. Darst. 17.

⁸ STRAUß, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **109**, 223 (1913). — Siehe ferner ENGELDE: Beitr. z. Kenntnis d. Biochem. d. Acetonkörper, Lund 1920.

⁹ VAN SLIKE, D. D. u. R. FRITZ: J. of biol. Chem. **32**, 495 (1917).

¹⁰ SCHWARZ, L.: Dtsch. Arch. klin. Med. **76**, 233 (1903). — GEELMUYDEN, H. CHR.: Zus. Darst. **2**.

¹¹ HASSELBALCH, K. A. u. S. A. GAMMELTOFT: Biochem. Z. **68**, 206 (1915).

¹² HASSELBALCH, K. A.: Biochem. Z. **78**, 112 (1916). Siehe ferner ROLLY: Dtsch. Z. Nervenheilk. Bd. **47/48**, 617 (1913).

¹³ BOKELMANN, O. u. J. ROTHER: Z. Geburtsh. **86**, 329 (1923). — Z. exper. Med. **33**, 161 (1923). — PORGES, O. u. J. NOVAK: Berl. klin. Wschr. **1911**, Nr. 39, 1757. — PORGES, O., A. LEHMERT u. J. NOVAK: Wien. klin. Wschr. **1912**, 184. — BOKELMANN, O., A. BOCK u. J. ROTHER: Z. Geburtsh. **89**, 1 (1926). — Siehe ferner A. GOTTSCHALK: Klin. Wschr. **1927**, 802.

ist nach BOKELMANN und ROTHER im letzten Schwangerschaftsmonat um etwa 10% herabgesetzt. Bei Eklamptischen fanden HASSELBALCH und GAMMELTOFT p_H -Werte von 7,23–7,19.

Außer Alkalireserve und H-Ionenkonzentration wurde bei der diabetischen Acidose auch die alveoläre Kohlensäurespannung der Expirationsluft untersucht. Diese letztere ist nach KROGH¹ annähernd identisch mit der Kohlensäurespannung des arteriellen Blutes (sofern sie nach HALDANE² bestimmt wird). Mit der Verminderung des Kohlensäurebindungsvermögens nimmt die arterielle Kohlensäure-

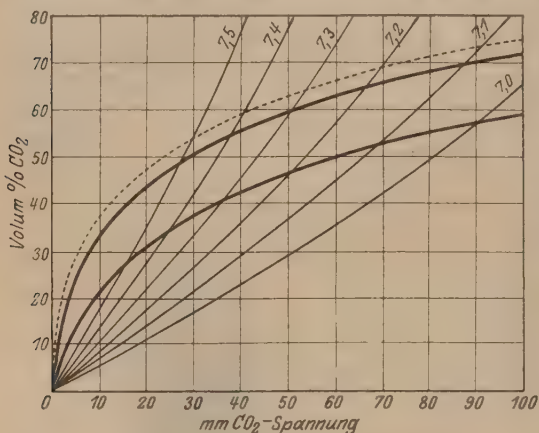


Abb. 42. Normalbezirke der Kohlensäurebindungskurven.

Ausgezogene Linien = Grenzen der Weltliteratur nach PETERS, BARR und RULE. Punktirierte Linie = oberer Rand des Bezirkes von STRAUB, MEIER und SCHLAGINTWEIT. (NACH STRAUB.)

einer größeren Anzahl von Diabetikern die klinische Brauchbarkeit des HALDANESchen Verfahrens nachweisen konnte. Diese Untersuchungen, die eine dem Grade der Acidosis entsprechende Verminderung der alveolären Kohlensäurespannung ergaben, erfuhren vielfach Bestätigung⁷.

Nach VAN SLYKE⁸ und Mitarbeitern wird die Alkalireserve des Blutes nur in den vorgeschrittenen Stadien der Acidose durch die alveoläre CO_2 -Spannung richtig wieder gegeben, während sie in den leichteren Fällen am besten aus der Säureausscheidung, die bis zu einem gewissen Grad der NH_3 -Ausscheidung im Urin parallel⁹ geht, berechnet wird. D. D. VAN SLYKE und R. FITZ¹⁰ haben zu diesem Zweck eine Formel angegeben. Mit sinkender alveolärer CO_2 -Spannung steigt der Ammoniakgehalt des Harns an (PORGES, LEIMDÖRFER und MARCOVICI).

¹ KROGH, A. u. M.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **23**, 179 (1910).

² HALDANE, J. S. u. J. G. PRIESTLEY: J. of Physiol. **32**, 225 (1905). — HALDANE, J. u. E. P. POULTON: J. of Physiol. **37**, 390 (1908).

³ BEDDARD, A. P., M. S. PEMBREY u. E. J. SPRIGGS: J. of Physiol. **37**, Proc. 39 — Brit. med. J. **1908**, 580.

⁴ PORGES, O., A. LEIMDÖRFER u. E. MARCOVICI: Z. klin. Med. **73**, 389 (1911).

⁵ PLESCH, J.: Z. exper. Path. **6**, 484 (1909).

⁶ STRAUB, H.: Münch. med. Wschr. **1911**, 930. Dtsch. Arch. klin. Med. **109**, 223 (1913).

⁷ FRIDERICIA, L. S.: Z. klin. Med. **80**, 1 (1914). LAURITZEN: Z. klin. Med. **80**, 1 (1914). — KENNAWAY, E. L., M. S. PEMBREY u. E. P. POULTON: J. of Physiol. **47**, Proc. 1 (1914). — LOEB, L. F.: Z. exper. Med. **11**, 16 (1920). — RATHERY, F. u. F. BORDET: Par. méd. **11**, Nr 19, 380 (1921).

⁸ SLYKE, D. D. VAN, E. STILLMANN, G. E. CULLEN u. R. FITZ: J. of biol. Chem. **3**, 405 (1917).

⁹ v. NOORDEN-ISAAC: Zus. Darst. Nr. 21, 176.

¹⁰ SLYKE, D. D. VAN u. R. FITZ: J. of biol. Chem. **30**, 389 (1917).

spannung ab. Bei Anhäufung von fixen Säuren sind dementsprechend Alkalireserve und alveoläre Kohlensäurespannung vermindert; die aktuelle Reaktion des Blutes wird durch vermehrte Kohlensäureabgabe in den Lungen innerhalb gewisser Grenzen reguliert (kompensierte Acidose).

Die Verminderung der alveolären Kohlensäurespannung bei schwerer diabetischer Acidosis wurde zuerst von BEDDARD PEMBREY u. SPRIGGS³ mit den HALDANESchen Verfahren festgestellt.

PORGES, LEIMDÖRFER und MARCOVICI⁴ stellten gleiche Untersuchungen mit der PLESCHSchen Sackluftmethode an, die die Kohlensäurespannung des venösen Blutes der Lungenarterien bestimmt, während STRAUB⁶ an

Die Beziehungen zwischen Kohlensäurespannung, Kohlensäurebindungsvermögen und aktueller Reaktion kommen in der Kohlensäurebindungskurve des Blutes zum Ausdruck.

Die einzelnen Punkte der CO_2 -Bindungskurve geben die Kohlensäureaufnahme-fähigkeit des Blutes bei verschiedenen Spannungen wieder. Die Punkte gleicher Wasserstoffzahl, je nach HASSELBALCH bestimmt werden, liegen auf geraden vom Nullpunkte ausgehenden Linien. Liegt eine Kurve innerhalb eines bestimmten Normalbezirkes, so spricht man von Hypokapnie. Bei verminderter Kohlensäurereserve verläuft die Bindungskurve flacher als unter normalen Verhältnissen (Hypokapnie). (Im einzelnen siehe die Zusammenfassung von H. STRAUB¹).

Die H-Ionenkonzentration des Blutes wird durch den Arterienpunkt der Kohlensäurebindungskurve bestimmt, d. h. durch jenen Kurvenpunkt, dessen Abszisse mit der arteriellen, wirklich vorhandenen Kohlensäurespannung und damit innerhalb gewisser Grenzen auch mit der alveolären Kohlensäureten-sion übereinstimmt. Er gibt die wirklich vorhandene Alkalireserve an, die als Kohlensäuregehalt in Volumprozent an der Ordinate abgelesen werden kann. Hypokapnische Kurven oder solche, die an der unteren Grenze des Normalbezirkes liegen, wurden bei der diabetischen Acidosis von verschiedenen Forschern beobachtet².

Umfassende Untersuchungen über das Säure-Basen-Gleichgewicht im Blut und über die alveoläre Kohlensäurespannung sind von ENDRES an der STRAUB-schen Klinik ausgeführt worden. Dieser Forscher charakterisiert den Grad der Acidosis durch das Kohlensäurebindungsvermögen des Blutes bei 40 mm Kohlensäurespannung, die der mittleren, normalen Kohlensäureten-sion des arteriellen Blutes entspricht (reduziertes Kohlensäurebindungsvermögen).

ENDRES³ unterscheidet 3 Stadien der diabetischen Acidosis.

Bei der 1. Gruppe liegen keinerlei klinisch nachweisbare Erscheinungen von seiten der Atmung vor. Die Kohlensäurebindungskurve verläuft nahe der unteren Grenze des Normalbezirkes. Die Alkalireserve (bzw. das reduzierte Kohlensäurebindungsvermögen) sinkt zwar bis auf 60% vermindert sein, aber die aktuelle Reaktion des Blutes liegt noch innerhalb physiologischer Grenzen: $p_{\text{H}} = 7.35$ bis 7.28. Die Acidosis ist durch vermehrte Kohlensäureabgabe praktisch völlig kompensiert. Die alveoläre Kohlensäurespannung ist etwa im gleichen Grade wie die Alkalireserve vermindert, liegt aber noch in der Nähe der unteren Normalwerte⁴, und zwar zwischen 35 und 39 mm Hg.

Die 2. Gruppe umfaßt Diabetiker, die gelegentlich klinisch nachweisbare Störungen der Atmung zeigen, die sich also schon in einem präcomatösen Zustande befinden. Die Kohlensäurebindungskurven sind durch starke Hypokapnie charakterisiert. Das reduzierte Kohlensäurebindungsvermögen ist von ca. 50 Vol.-% auf 30–20 Vol.-% erniedrigt, die Alkalireserve also durchschnittlich um ca. 50 Vol.-% vermindert. p_{H} liegt außerhalb der physiologischen Grenzen, und zwar bei den von ENDRES beobachteten Fällen zwischen 7.25 und 7.21; die alveoläre Kohlensäurespannung ist auf 21,8–22,8 mm gesunken. Der Organismus ist nicht mehr in der Lage, die H-Ionenkonzentration durch vermehrte Kohlensäureabgabe zu regulieren.

Die 3. Gruppe umfaßt Patienten im Koma. In diesen Fällen zeigt die Kohlensäurebindungskurve eine hochgradige Hypokapnie. Das reduzierte Kohlensäurebindungsvermögen ist auf 13,0–18,5 Vol.-%, damit also auch die Alkalireserve auf $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$ ihres normalen Wertes gesunken. Die alveoläre Kohlensäurespannung zeigt Werte bis auf 11,7 mm Hg. Die Wasserstoffionenkonzentration liegt bei $p_{\text{H}} 7.1$ –6.95. Die Atmungsregulation versagt also völlig. Das Verhältnis der freien zur gebundenen Kohlensäure entspricht in den beobachteten Fällen der Beziehung 1:3,8 statt 1:18.

Ähnliche Untersuchungen wurden auch von CULLEN und JONAS⁵ ausgeführt, die bei schwerer Acidosis eine hochgradige Verminderung der Alkalireserve und

¹ STRAUB, H.: Erg. inn. Med. **25**, 1 (1924).

² SONNE, C. u. E. JARLÖV: Dtsch. Arch. klin. Med. **124**, 379 (1918). — MEANS, J. H., A. V. BOCK u. M. N. WOODWELL: J. of exper. Med. **33**, 201 (1921). — STRAUSS, H., C. POPESCU-INCESTI u. C. RADOSLAW: Dtsch. Arch. klin. Med. **142**, 241 (1923).

³ ENDRES, G.: Arch. klin. Med. **146**, 51 (1925).

⁴ Die Normalwerte werden von HALDANE zwischen 35 und 45 mm Hg angegeben.

⁵ CULLEN, G. E. u. L. JONAS: J. of biol. Chem. **57**, 541 (1923).

bei komatösen Patienten p_H -Werte von 7.02 bzw. 6.98 beobachteten. ROLLY¹ stellte im Koma p_H von 7.00 fest.

Da nun auch in den schwersten Fällen von diabetischer Acidosis das Blut seine alkalische Reaktion noch nicht ganz verliert — die neutrale Reaktion für 37° liegt bei p_H 6.76 —, haben verschiedene Forscher versucht, eine spezifische Giftwirkung² der Acetonkörper und der ihnen nahestehenden Substanzen als Ursache der schweren Erscheinungen im Koma nachzuweisen.

Wenn nun auch gemäß den angeführten Untersuchungen der β -Oxybuttersäure und der Acetessigsäure eine spezifisch schädigende Wirkung, eine „Giftwirkung“ zugeschrieben werden muß, so ist doch nicht zu verkennen, daß schon durch die *Säurenatur* der genannten Substanzen, sofern sie im Organismus in größeren Mengen auftreten, schwere Schädigungen ausgelöst werden. Eine Verschiebung der H-Ionenkonzentration bis nahe an den Neutralpunkt dürfte für die fermentativen Reaktionen der Zelle keinesfalls gleichgültig sein; eine weitgehende Verminderung des CO_2 -Bindungsvermögens des Blutes behindert aber den *Kohlensäuretransport aus den Geweben* und ist jedenfalls mit normalen Lebensvorgängen unvereinbar.

Auch bei der Phosphorvergiftung³ und bei der Chloroformnarkose⁴ ist die Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes, wie aus zum Teil älteren Arbeiten hervorgeht, deutlich vermindert.

Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure, die nach den früheren Ausführungen beim Abbau bestimmter Fett- und Aminosäuren entstehen, werden im Organismus normalerweise völlig verbrannt. Nur die minimalen Acetonspuren in der Expirationsluft und im Harn zeugen von ihrem intermediären Auftreten. Deutliche Acetonurie findet sich ausschließlich bei solchen physiologischen und pathologischen Zuständen, die durch eine gleichzeitige Störung des Kohlehydratstoffwechsels charakterisiert sind. Wenn es sich hierbei auch nicht immer um eine Herabsetzung des Kohlehydratumsatzes im Gesamtorganismus handelt, so scheint doch eine gewisse *Glykogenarmut* der Leber regelmäßig nachweisbar zu sein. Mag diese durch mangelnde Kohlehydratzufuhr oder durch herabgesetzte Assimilation durch inkretorische Einflüsse oder durch gesteigerten Zuckerverbrauch hervorgerufen sein, in jedem Falle hat sie eine vermehrte Fetteinwanderung in die Leber in unmittelbarem Gefolge. Der Gedanke liegt daher nahe, daß die Ausscheidung von Acetonkörpern Ausdruck einer vermehrten Fettverbrennung ist. Der Fettumsatz ist bei den meisten Ketonurien tatsächlich gesteigert; eine Ausnahme bildet wohl nur die Phosphorvergiftung. Aus anderen, später zu schildernden Befunden geht aber hervor, daß es nur dann zur Ausscheidung von Acetonkörpern kommt, wenn gleichzeitig die Verbrennung von Kohlehydrat oder von solcher Stoffen, die ohne intermediäre Acetessigsäurebildung oxydiert werden, unter ein gewisses Minimum herabgesetzt ist.

Die Abhängigkeit der Acetonkörperausscheidung vom Kohlehydratumsatz macht sich bei den einzelnen Tierklassen in sehr verschiedenem Maße bemerkbar. Während beim Affen⁵ ganz ähnlich wie beim Menschen schon bei kohlehydratarmer Kost, beim Schwein⁵ erst nach Nahrungsentziehung, Acetonurie auftritt, scheiden wahrscheinlich alle Fleischfresser und merkwürdigerweise auch Pflanzenfresser, wie z. B. Ziege und Kaninchen⁵, selbst bei völligem Hunger keine Aceton

¹ ROLLY, FR.: Münch. med. Wschr. **1912**, 1274.

² TSCHUNN-NIEN, LYNN: Z. klin. Med. **95**, 228 (1922). ALLEN, F. M.: J. metabol. Res. **3**, 775 (1923). — HARPUDE, K. u. K. ERBSEN: Z. exper. Med. **46**, 768 (1925).

³ MEYER, H.: Arch. f. exper. Path. **14**, 313 (1881). — KRAUS: Malys Jber. **19**, 137 (1889). — LOEWY, A. u. E. MÜNZER: Arch. Physiol. **94**, 96 (1901).

⁴ THOMAS: Arch. f. exper. Path. **41**, 1 (1889). — PEIFER: Virchows Arch. **116**, 337 (1889).

⁵ BAER, J.: Arch. f. exper. Path. **51**, 271 (1904); **54**, 153 (1906).

per aus. Erst wenn durch Hunger und gleichzeitige Verabfolgung von Phlorrhizin eine extreme Kohlehydratarmut des Organismus herbeigeführt wird, ist bei allen Tieren eine deutliche Ketonurie nachweisbar. Doch bleibt sie beim Hunde auch in noch in mäßigen Grenzen¹; das gleiche ist beim Pankreasdiabetes² des Hundes der Fall.

Infolge Gewöhnung und Anpassung ergeben sich beim Menschen — und anstreifend auch beim Hunde — starke individuelle Schwankungen³. Von NOORDEN wird darauf aufmerksam, daß Fettleibige und Eskimos kohlehydratarmer Nahrung ohne Ketonurie vertragen⁴. Eine Gewöhnung an Fleisch-Fettkost zeigt sich auch bei der diätetischen Behandlung der leichteren Diabetesformen; nach Entziehung der Kohlehydrate ist zunächst eine starke Acetonurie nachweisbar, die aber nach 1—2 Wochen fast völlig verschwindet⁵. Dagegen ergibt in langen Versuchsreihen an *normalen* Menschen bei Kohlehydratkarenz⁶ — aber im Hunger⁷ die Menge der ausgeschiedenen Acetonkörper meist unverändert. Über völliges Verschwinden der Acetonurie bei einem hungernden Menschen berichtet LABBÉ⁸.

Umgekehrt kann bei einem Hunde durch Gewöhnung an kohlehydratreiche Nahrung eine Umstimmung in dem Sinne erzielt werden, daß er nach reiner Fleischfütterung Acetonkörper ausscheidet⁹.

Der Fettsatz im Tierkörper ist also wohl von der gleichzeitigen Oxydation der Kohlehydrate abhängig, aber damit nicht durch quantitative Beziehungen verbunden.

2. Ketogene und antiketogene Substanzen.

Daß die Fette¹⁰ Hauptquellen der Acetonkörper sind, wurde von GEELMUYDEN¹¹ und von MAGNUS-LEVI¹² nachgewiesen. GEELMUYDEN fand, daß beim kohlehydratfrei ernährten Menschen die Acetonkörperausscheidung mit dem Fettgehalt der Nahrung ansteigt, und MAGNUS-LEVI zeigte, daß im Coma diabeticum Oxybuttersäuremengen ausgeschieden werden, die aus dem umgesetzten Eiweiß nicht mehr abgeleitet werden können.

Beim normalen, ausreichend mit Kohlehydraten ernährten Menschen rufen die Fette keine Acetonkörperausscheidung hervor. Die zur Unterdrückung einer Acetonurie notwendigen Kohlehydratmengen werden von den einzelnen Forschern verschieden angegeben. Nach GEELMUYDEN sind 100–200, nach HIRSCHFELD 50–70 g erforderlich. Eine durch kohlehydratfreie Ernährung bedingte Ketonurie wird durch Fettzulage ganz gewaltig gesteigert, besonders dann, wenn die Glykogenvorräte durch körperliche Arbeit gleichzeitig aufgebraucht

¹ MINKOWSKI, O.: Arch. f. exper. Path. **31**, 85 (1893).

² ALLARD, E.: Arch. f. exper. Path. **59**, 388 (1908).

³ Über die starken individuellen Schwankungen bei kohlehydratfrei ernährten Menschen siehe die Untersuchungen von G. SATTA: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **6**, 1 (1905). — GEELMUYDEN, H. CHR.: Hoppe-Seylers Z. **23**, 431 (1897). — HIRSCHFELD, J.: Z. klin. Med. **28**, 76 (1895). — Siehe ferner v. NOORDEN-ISAAC: Zus. Darst. Nr 21, 184 = Z. klin. Med. **31**, 12 (1897).

⁴ v. NOORDEN: Handb. d. Physiol. u. Path. d. Stoffw.

⁵ v. NOORDEN-ISAAC: Zus. Darst. Nr 21, 194.

⁶ HIRSCHFELD: Zitiert auf S. 665.

⁷ BRUSCHE, TH.: Z. f. exper. Path. **1**, 419 (1905).

⁸ LABBÉ, M.: J. Méd. Paris **41**, 667 (1922).

⁹ v. NOORDEN-ISAAC: Zus. Darst. Nr 21, 184.

¹⁰ Über die diätetische Bedeutung der Fette in der Diabetesbehandlung siehe E. GRAFE: Klin. Wachr. **1926**, 345.

¹¹ GEELMUYDEN, H. CHR.: Hoppe-Seylers. Z. **23**, 431 (1897); **26**, 381 (1898/99).

¹² MAGNUS-LEVI, A.: Arch. f. exper. Path. **42**, 149 (1899); **45**, 389 (1901).

werden. So beobachtete FORSSNER¹ in Selbstversuchen, daß nach Fettzulage von 40–80 g eine Steigerung der Acetonkörperausscheidung von 5,1 g auf 11,8 eintrat. Neuerdings berichtet HUBBARD² über Fälle mit vermehrter Ketonurie nach reichlicher Fettnahrung bei Gesunden.

Für eine Acetonbildung aus Eiweiß lagen vor den EMBDENschen Untersuchungen³ über die Acetessigsäurebildung aus Aminosäuren noch keinerlei gesicherte Anhaltspunkte vor. Erst nach seinen Ergebnissen an der isolierten Leber, die bald darauf von BAER und BLUM⁴ am diabetischen Gesamtorganismus bestätigt und erweitert wurden, durfte es als gesicherte Tatsache betrachtet werden, daß ebenso wie die Fettsäuren mit gerader C-Atomzahl auch ein Teil der Eiweißspaltprodukte zu Acetessigsäure abgebaut wird.

Bei diesen letzteren handelt es sich teils um solche Aminosäuren, die wie Leucin⁵ und Isoleucin⁶ nach oxydativer Desaminierung und weiterer α -Oxydation in ein Methylderivat der Buttersäure übergehen, oder um solche, bei denen der aromatische Kern unter intermediärer Bildung von Hydrochinonessigsäure zu Acetessigsäure abgebaut wird, wie Tyrosin und Phenylalanin⁵. In einer besonderen Arbeit zeigte EMBDEN⁷, daß das natürlich vorkommende l-Leucin eine viel geringere Acetessigsäurebildung herbeiführt als die unnatürliche rechtsdrehende oder die racemische Form. Der Forscher schließt daraus, daß die natürliche Leucin in der überlebenden Leber zu synthetischen Zwecken verwendet wird (Zuckerbildung?).

Die Fettsäuren mit ungerader Kohlenstoffatomzahl und jene Aminosäuren, die nach Desaminierung und α -Oxydation in solche übergehen, liefern in der isolierten, künstlich durchbluteten Leber nicht nur keine Acetessigsäure, sondern entfalten auch eine ausgesprochene Hemmungswirkung auf die Acetessigsäurebildung aus anderen Substanzen⁸. So wurde eine Acetonbildung aus Leucin und Iso-Valeriansäure sowie aus Tyrosin und Capronsäure durch gleichzeitigen Zusatz von n-Valeriansäure und Aminocapronsäure, die ja intermediär in n-Valeriansäure übergeht, geradezu verhindert. Im gleichen Sinne wirkte Propionsäure und Valeriansäure auf die nicht oxydative synthetische Bildung von Acetessigsäure aus Essigsäure (EMBDEN, G. und A. LOEB¹⁰). Eine ganz ähnliche antiketogene Wirkung, wie im Leberdurchblutungsversuch, zeigten Fettsäuren mit ungerader C-Atomzahl und die nicht acetessigsäurebildenden Aminosäuren auch im diabetischen Organismus¹¹.

Diese und einige weitere Substanzen mit antiacidotischer Wirkung sind in folgender Tabelle zusammengestellt (nach A. MAGNUS-LEVY, Oppenh. Handb. II. Aufl., Bd. 8, S. 478):

¹ FORSSNER, G.: Skand. Arch. Physiol. **22**, 349 (1909); **22**, 393 (1909); **23**, 3 (1910).

² HUBBARD, R. S.: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **20**, 189 (1922). — HUBBARD, R. u. FL. R. WRIGHT: J. of biol. Chem. **50**, 361 (1922).

³ EMBDEN, G., H. SALOMON u. FR. SCHMIDT: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **8**, 1 (1906). — EMBDEN, G. u. H. ENGEL: Ebenda **11**, 323 (1908).

⁴ BAER, J. u. L. BLUM: Arch. f. exper. Path. **55**, 89 (1906); **56**, 92 (1907); **62**, 1 (1910).

⁵ EMBDEN, G., H. SALOMON u. FR. SCHMIDT: Zitiert auf S. 638.

⁶ WIRTH, J.: Biochem. Z. **27**, 20 (1910).

⁷ EMBDEN, G.: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **11**, 348 (1908).

⁸ EMBDEN, G. u. J. WIRTH: Biochem. Z. **27**, 1 (1910).

⁹ Über gegenteilige Befunde siehe HONJO: Biochem. Z. **61**, 292 (1914).

¹⁰ EMBDEN, G. u. A. LOEB: Z. Hoppe-Seylers **88**, 246 (1913).

¹¹ Die Untersuchungen von BAER u. BLUM [Beitr. chem. Physiol. u. Path. **11**, 101 (1908)] über die antiketogene Wirkung der Dicarbonsäure sind nicht aufgeführt, da es sich hier um eine Ausscheidungsstörung handelt.

Tabelle 4.

Glykokoll	BORCHARDT u. LANGE ¹ , BAER u. BLUM ²
Yannu	BORCHARDT u. LANGE ¹ , BAER u. BLUM ²
Glutaminsäure	BORCHARDT u. LANGE ¹ , BAER u. BLUM ²
Asparaginsäure	BORCHARDT u. LANGE ¹ , BAER u. BLUM ²
Alkohol	BENEDICT u. TÖRÖK ³ , NEUBAUER ⁴
Essigsäure	BAER u. BLUM ²
Propionsäure	BAER u. BLUM ² , RINGER ⁵
Milchsäure	BAER u. BLUM ² , SATTA ⁶
Brenztraubensäure	RINGER ⁷
Glycerin	HIRSCHFELD ⁸ , SATTA ⁶ , MEYER ⁹
Dioxyaceton	RINGER u. FRANKEL ¹⁰
Isobuttersäure	BAER u. BLUM ¹¹ , RINGER ¹²
Valeriansäure	BAER u. BLUM ¹³
Methylvaleriansäure	BAER u. BLUM ¹⁴
Gluconsäure	SCHWARZ ¹⁵
Zuckersäure	SCHWARZ ¹⁵

Nach HIRSCHFELD l. c. wirken 3—4 Teile Eiweiß so stark antiacidotisch wie Teil Zucker.

Auch aus den Kohlehydraten bzw. deren Abbauprodukten, die ja im Gesamtorganismus stärkste antiketogene Wirkung entfalten, können Acetonkörper abgeleitet werden. So kann Brenztraubensäure¹⁶ und Acetaldehyd¹⁷ in der künstlich durchströmten Leber Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure. Ferner zeigte WIRTH¹⁸, daß die Kohlehydratsäuren, von denen die Glucuronsäure im Organismus immerhin in geringer Menge entsteht, Acetessigsäurebildner sind.

3. Mechanismus der antiacidotischen Wirkung.

Daß den Kohlehydraten eine ausgesprochene antiacidotische Wirkung zukommt, ist seit den grundlegenden Arbeiten von G. ROSENFELD¹⁹ und F. HIRSCHFELD²⁰ bekannt. Da nun weiter ein großer Teil der antiketogenen Substanzen²¹, d. h. Milchsäure²² und Glycerin²³, Propion- und Valeriansäure, im diabetischen

¹ BORCHARDT, L. u. FR. LANGE: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **9**, 116 (1907).

² BAER, J. u. L. BLUM: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **10**, 80 (1907).

³ BENEDICT, H. u. B. TÖRÖK: Z. klin. Med. **60**, 329 (1906).

⁴ NEUBAUER, O.: Münch. med. Wschr. **1906**, 791.

⁵ RINGER, A. J.: J. of biol. Chem. **12**, 511 (1912).

⁶ SATTA, G.: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **6**, 376 (1905).

⁷ RINGER, A. J.: J. of biol. Chem. **15**, 145 (1913).

⁸ HIRSCHFELD, F.: Z. klin. Med. **28**, 176 (1895).

⁹ MEYER: Diss. Straßburg 1895.

¹⁰ RINGER, A. J. u. E. M. FRANKEL: J. of biol. chem. **18**, 233 (1914).

¹¹ BAER, J. u. L. BLUM: Arch. f. exper. Path. **55**, 89 (1906).

¹² RINGER, A. J., E. M. FRANKEL u. L. JONAS: J. of biol. Chem. **14**, 525 (1913).

¹³ BAER, J. u. L. BLUM: Arch. f. exper. Path. **55**, 89 (1906).

¹⁴ BAER, J. u. L. BLUM: Arch. f. exper. Path. **56**, 92 (1907).

¹⁵ SCHWARZ, L.: Arch. klin. Med. **76**, 233 (1903).

¹⁶ EMBDEN, G. u. M. OPPENHEIMER: Biochem. Z. **45**, 186 (1912).

¹⁷ FRIEDMANN, E.: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **11**, 202 (1908).

¹⁸ WIRTH, J.: Biochem. Z. **33**, 49 (1911).

¹⁹ ROSENFELD, G.: Zbl. inn. Med. **1895**, Nr 51, 1223.

²⁰ HIRSCHFELD, F.: Z. klin. Med. **28**, 176 (1895); **31**, 212 (1897).

²¹ RINGER u. Mitarbeiter: J. of biol. Chem. **14**, 525 (1913). Siehe ferner die Untersuchungen von BAER u. BLUM: Zitiert auf S. 639.

²² EMBDEN, G. u. H. SALOMON: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **6**, 63 (1904). — MANDEL, G. LASK: Amer. J. Physiol. **16**, 129 (1906). — PARNAS, J. u. J. BAER: Biochem. Z. **41**, 6, 1912.

²³ L. THIE, H.: Arch. klin. Med. **80**, 98 (1904).

Organismus eine erhebliche Extrazuckerausscheidung hervorrufen und für einige von ihnen, vor allem für Alanin¹, Brenztraubensäure² und Glycerin³ die Beziehungen zum intermediären Milchsäure-Kohlehydrat-Stoffwechsel ja auch auf andere Weise experimentell erwiesen sind, wird die Hemmung der Acetonkörperbildung durch die anderen oben aufgeführten Substanzen von vielen Forschern mit einer intermediären Zuckerbildung in Zusammenhang gebracht.

EMBDEN und WIRTH⁴ und EMBDEN und LOEB⁵ fanden aber, daß bei der Leberdurchblutung nur das vorhandene Glykogen, nicht aber zugesetzter Traubenzucker einen deutlich hemmenden Einfluß auf die Acetessigsäurebildung ausübt. Wenn man also auch annimmt, daß die hemmenden Substanzen in Zucker übergeführt werden können, so sind gerade die Ergebnisse der letztgenannten Autoren nur durch eine *direkte* antiketogene Wirkung der zugeführten Substanzen oder ihrer Abbauprodukte zu erklären, nicht aber durch einen indirekten Einfluß auf dem Wege über Traubenzucker, da dieser bei der Durchblutung der isolierten Leber nicht im gleichen Maße wirksam ist.

FRIEDMANN und Mitarbeiter⁶ glaubten übrigens in Leberdurchblutungsversuchen nachweisen zu können, daß *nur* die synthetische Bildung der Acetessigsäure aus Essigsäure und Acetaldehyd durch Glykogenreichtum der Leber gehemmt werde, nicht aber ihre oxydative Entstehung aus Buttersäure, Buttersäurederivaten und Capronsäure.

EMBDEN und WIRTH l. c. nahmen an, daß die antiketogenen Substanzen sich gleichsam konkurrierend an den Oxydationsprozessen beteiligen, und daß die Acetonbildner durch die leichter verbrennlichen, nicht Acetessigsäure bildenden Stoffe aus dem oxydativen Stoffwechsel verdrängt würden. Gai im Sinne dieser Auffassung wurde späterhin das unterschiedliche Verhalten von Traubenzucker und Glykogen durch die Versuche von EMBDEN und KRAUS⁷ aufgeklärt, aus denen hervorging, daß in der Leber abgelagerter Glykogen weit stärker unter intermediärer Milchsäurebildung abgebaut wird als Traubenzucker. Die isolierte Leber zeigt demnach auch in der verminderten Fähigkeit, Traubenzucker abzubauen, eine gewisse Ähnlichkeit mit dem diabetischen Organismus.

Nachdem sich auch die Essigsäure als Acetessigsäurebildner erwiesen hatte, mußte die eben dargelegte Anschauung dahin erweitert werden, daß die ketogenen Substanzen von jenen Molekularkomplexen, an die sie zur weiteren Umwandlung gebunden werden müssen, durch die antiketogenen Stoffe gewisse räumlich verdrängt werden. Entsprechend dieser Auffassung wird der glykogenarmen Leber deshalb mehr Essigsäure in Acetessigsäure übergeführt, weil auch diese Aufbaureaktion unter vorübergehender Bindung an jene Molekülgruppen erfolgt, die im glykogenreichen Organ durch die Kohlehydratspaltung „besetzt“ oder gleichsam „verstopft“ sind.

Eine weitere Stütze erhielt diese Anschauung durch die Ergebnisse von EMBDEN und BALDES⁸, aus denen hervorging, daß die Acetessigsäurebildung an

¹ EMBDEN, G. u. F. KRAUS: Biochem. Z. **45**, 1 (1912). — Siehe ferner C. NEUBER u. LANGSTEIN: His Engelmanns Arch., physiol. Abt. **1903**, Suppl.-Bd., 514.

² EMBDEN, G. u. M. OPPENHEIMER: Biochem. Z. **55**, 335 (1913).

³ OPPENHEIMER, S.: Biochem. Z. **45**, 30 (1912).

⁴ EMBDEN, G. u. J. WIRTH: Biochem. Z. **27**, 1 (1910).

⁵ EMBDEN, G. u. A. LOEB: Hoppe-Seylers Z. **88**, 246 (1913).

⁶ FRIEDMANN, E.: Biochem. Z. **55**, 436 (1913) — siehe auch Beitr. chem. Physiol. u. Path. **11**, 202 (1908). — MOCHIZUKI, J.: Biochem. Z. **55**, 443 (1913). — IWAMURA, K.: Biochem. Z. **61**, 302 (1914).

⁷ EMBDEN, G. u. KRAUS: Biochem. Z. **45**, 1 (1912).

⁸ EMBDEN, G. u. K. BALDES: Biochem. Z. **55**, 301 (1913).

sin und Phenylalanin, durch Phenylbrenztraubensäure geradezu spezifisch¹ gehemmt wird. Nach der Deutung EMBDEN² sind hier die katalysierenden Molekülgruppen durch die Aminierung³ der Phenylbrenztraubensäure in Anspruch genommen. Im gleichen Sinne wurden auch die Versuche EMBDEN und ISAAC³ an Lebern von pankreasdiabetischen und phloridindiabetischen Hunden gedeutet. Hier zeigte sich, daß Abbau von Dextrose, Lävulose zu Milchsäure einerseits und der Umfang der Acetessigsäurebildung andererseits sich gegenseitig beeinflussen in dem Sinne, daß bei starker Milchsäurebildung — z. B. aus Lävulose — die Acetessigsäurebildung rekrutiert, und daß umgekehrt auch durch eine von vornherein reichliche Acetessigsäurebildung der Zuckerabbau beeinträchtigt wird. Kohlehydrat- und Fettabbau stehen demnach in einem alternierenden Verhältnis, der Diabetiker scheidet nach EMBDEN deshalb reichlich Acetonkörper, weil die reversible Reaktion Glucose $\rightleftharpoons$ Milchsäure in die Richtung der Milchsäure gedrängt ist, und deshalb mehr Fett abgebaut wird als bei ausreichendem Kohlehydratumsatz.

Daß die fettreiche, diabetische Leber weit mehr „Acetessigsäure“ bildet als normale mit gewöhnlichem Glykogengehalt, geht schon aus älteren Versuchen EMBDEN und LATTES⁴ hervor. Ganz in Übereinstimmung damit haben in neuer Zeit RAPER und SMITH⁵ festgestellt, daß die Acetonkörperproduktion der isolierten Leber direkt proportional zu ihrem Fettgehalt und umgekehrt proportional zu ihrem Glykogengehalt verläuft. Die Acidose des diabetischen Organismus würde demnach in erster Linie auf den gesteigerten Fettumsatz zurückzuführen sein und die antiketogene Wirkung der Kohlehydrate lediglich in ihrer fettsparenden Wirkung beruhen (WALDVOGEL)⁶. Dem hält aber KOORDEN⁷ entgegen, daß 100 g Kohlehydrat — nach MAGNUS-LEVI⁸ schon 70 g — die Hungeracetonurie völlig zum Verschwinden bringen, trotz- der Fettumsatz nur um einen geringen Bruchteil eingeschränkt wird. Ist bei Muskelarbeit, die die Fettverbrennung wieder auf die Höhe des Nagerumsatzes steigert, bleibt unter diesen Bedingungen die Acetonkörperausscheidung aus.

Diese Befunde zeigen, daß die Acetonkörperbildung von der Höhe des Fettumsatzes unabhängig ist, wenn gleichzeitig gewisse Mengen Kohlehydrat verbrannt werden.

Im kohlehydratarmen und im diabetischen Organismus müßte dementsprechend die Verbrennung oder die anderweitige Umwandlung der Acetonkörper erschwert sein.

Da, wie schon erwähnt, das zwischen Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure bestehende Gleichgewicht auch im normalen Organismus⁹ bei einer hohen Konzentration der letzteren liegt, ist es wahrscheinlich, daß ein großer Teil der intertillar entstehenden β -Oxybuttersäure nicht über Acetessigsäure abgebaut wird. Die Reduktion der Ketosäure ist im Brei aus diabetischen Lebern nicht

¹ Während die Acetonbildung aus Capronsäure und Iso-Valeriansäure in gleichem Maße durch den Zusatz von Phenylbrenztraubensäure nicht beeinflusst wurde, zeigte sich bei Versuchen mit Buttersäure eine deutliche Hemmungswirkung.

² EMBDEN, G. u. E. SCHMITZ: Biochem. Z. **29**, 423 (1910); **38**, 393 (1912).

³ EMBDEN, G. u. S. ISAAC: Hoppe-Seylers Z. **99**, 297 (1917).

⁴ EMBDEN, G. u. L. LATTES: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **11**, 327 (1908).

⁵ RAPER, H. S. u. E. C. SMITH: J. of Physiol. **62**, 17 (1926).

⁶ WALDVOGEL, R.: Die Acetonkörper. Stuttgart 1903.

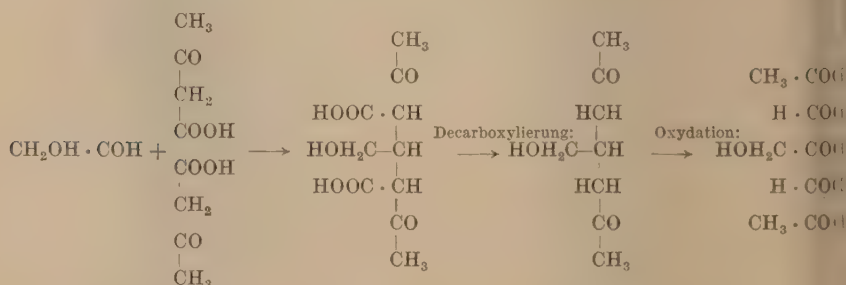
⁷ KOORDEN, C. V.: Handb. d. Path. d. Stoffwechsels, 2. Aufl., **1**, 530. Berlin 1906.

⁸ MAGNUS-LEVI, A.: Oppenheimers Handb., 2. Aufl., **8**, 477.

⁹ Siehe besonders M. K. MARMOT: J. of biol. Chem. **18**, 241 u. 507 (1914).

gestört¹. Während nun der normale Organismus große Gaben von β -Oxybuttersäure restlos verbrennt, wird sie von pankreas- oder phlorrhizindiabetischen Tieren zum größten Teil wieder ausgeschieden; MAGNUS-LEVI² schließt daraus, daß die Fähigkeit des diabetischen Organismus, β -Oxybuttersäure abzubauen, vermindert ist. Nach den Untersuchungen von PRIBRAM³ verschwindet zugesetztes β -Oxybuttersäure in der künstlich durchströmten isolierten Leber diabetischer Tiere in wesentlich geringerer Menge als in der normalen Leber. Acetessigsäure wird nur zu einem kleinen Bruchteil gebildet, der in der diabetischen Leber absolut und besonders im Verhältnis zur verschwundenen β -Oxybuttersäure größer ist als im isolierten Organ von normalen Tieren. Der Autor glaubt, daß β -Oxybuttersäure im normalen Organismus zum großen Teil einer synthetischen Umwandlung unterliegt, und daß dieser Vorgang in der diabetischen Leber gestört ist.

Die Auffassung, daß die Acetone in Gegenwart von Kohlehydrat oder ihrer Spaltprodukte leichter verbrennen, findet experimentelle Stützen in Reagensglasversuchen SHAFFER⁴ und in Untersuchungen von ST. WEISS und ALTAI⁵ an lebender Hefe. SHAFFER konnte nachweisen, daß die Oxydation von Acetessigsäure durch Wasserstoffsuperoxyd in Gegenwart von Glucose oder Lävulose oder Glucoseabbauprodukten, insbesondere von Glykolaldehyd auf Sechs- bis Zehnfache gesteigert wird. SHAFFER glaubt, daß durch eine Knövenagereaktion ein aus zwei Molekülen Acetessigsäure und einem Molekül Aldehyd bestehendes intermediäres Kondensationsprodukt gebildet wird, das einer sofortigen weiteren Oxydation zu Endprodukten unterliegt:



ST. WEISS und ALTAI machten die interessante Feststellung, daß die „Zerstörung“ der Acetessigsäure durch lebende Hefe⁶ in Gegenwart von Kohlehydraten — und zwar nur von gärfähigen — bis aufs Dreifache gesteigert wird. Eine gleiche Wirkung üben Brenztraubensäure und Acetaldehyd aus. Nach diesen Untersuchungen würde also „Die Verbrennung der Acetone im Feuer der Kohlehydrate“ (ROSENFELD) so aufzufassen sein, daß Zuckerabbauprodukte mit Acetessigsäure oder mit β -Oxybuttersäure in Reaktion treten, und daß dann

¹ EMBDEN, G. u. L. MICHAUD: Biochem. Z. **13**, 262 (1908). — Siehe auch E. FRIEDMANN u. C. MAASE: Biochem. Z. **27**, 474 (1910).

² MAGNUS-LEVI, A.: Oppenheimers Handb., 2. Aufl., **8**, 467.

³ PRIBRAM: Z. f. exper. Path. **10**, 284 (1912).

⁴ SHAFFER, P. A.: J. of biol. Chem. **47**, 433, 449 (1921); **49**, 143 (1921); **54**, 399 (1922). — SHAFFER, P. A. u. T. E. FRIEDEMANN: Ebenda **61**, 585 (1924).

⁵ WEISS, ST. u. M. ALTAI: Z. exper. Med. **47**, 606 (1925). — Siehe ferner ST. WEISS u. J. POGANY: Ebenda **51**, 261 (1926). WEISS, ST.: Ebenda **52**, 707 (1926).

⁶ LUNDIN, H.: Biochem. Z. **142**, 463 (1923).

eder durch Kondensationen (im Sinne SHAFFERS) oder durch oxydative Umwandlungen Substanzen entstehen, die vom Organismus leicht zu Produkten oxydiert werden können.

Möglicherweise ist die antiketogene Wirkung der Kohlehydrate und der ihnen stehenden Substanzen, wie Glycerin, Milchsäure, Alanin einerseits und der Säuren mit ungerader C-Atomzahl andererseits, auf die gleichen intermediären Produkte zurückzuführen. Man denkt in erster Linie an den Acetaldehyd, mit großer Wahrscheinlichkeit auch beim Abbau der Fettsäuren mit ungerader Atomzahl entsteht (s. S. 638).

Nach den Anschauungen GEELMUYDENS werden die Acetonkörper normalerweise in β -Oxybuttersäure übergeführt. Eine synthetische Umwandlung ist ja für die β -Oxybuttersäure nach Untersuchungen PRIEBERS wahrscheinlich. Nun wird die Zuckerausscheidung im diabetischen Organismus tatsächlich nach Zufuhr von Acetaldehyd gesteigert und die Ketonurie zeitig herabgedrückt¹. Daß es sich hier um eine Zuckerbildung aus β -Oxybuttersäure, Acetaldehyd handelt, wurde von anderen Forschern² wegen der narkotischen, Glykogen mobilisierenden Wirkung des Acetaldehydes bestritten. Die Umwandlung der β -Oxybuttersäure in Glucose kann an sich nicht ohne weiteres abgelehnt werden, ist aber vorläufig nicht bewiesen.

Die Auffassung, daß im normalen Organismus ketogene und antiketogene Stoffe in einer bestimmten Beziehung zueinander umgesetzt werden, geht in erster Linie auf WOODYATT³ und SHAFFER zurück. Auch von anderen amerikanischen Forschern wurden in der Folgezeit verschiedene Formeln aufgestellt, nach denen die maximale für den Organismus ohne Acetonkörperausscheidung tragfähige Fettmenge bei einem bestimmten Kohlehydrat- und Eiweißumsatz berechnet werden sollte. Derartige Beziehungen sind von SHAFFER⁴ selbst, von T. WOODYATT⁵, von BANTING, CAMPBELL und FLETSCHER⁶, von WILDER und WINTER⁷, sowie von HUBBARD und WRIGHT⁸ aufgestellt worden.

Quantitative Beziehungen zwischen Fett- und Kohlehydratverbrennung gelten wohl nur für eine bestimmte Stoffwechsellage, da für die einzelnen intermediären Umwandlungen meist verschiedene Wege möglich sind. MAGNUS-LEVI⁹ hat schon die Frage aufgeworfen, ob die hohen Fettsäuren nur ein Molekül Acetessigsäure liefern könnten. Nach den auf S. 649 erwähnten Versuchen von BANTING und LOEB muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß auch bei β -Oxydation der Fettsäuren abfallenden zweigliedrigen Resten, die wahrscheinlich mit Essigsäure identisch sind, Acetessigsäure gebildet werden kann. Neuerdings scheint MAGNUS-LEVI¹⁰ diese Möglichkeit weniger in Betracht zu ziehen, da selbst die beim Diabetiker beobachteten maximalen Acetonkörperausscheidungen eine solche Annahme entbehrlich machen. Bei dieser Beweisführung muß aber berücksichtigt werden, daß auch im schweren Diabetes noch ein Teil der Acetonkörper abgebaut wird, und daß infolgedessen die wirklich gebildeten Mengen von Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure niemals vollständige Ausscheidung gelangen. FRIEDMANN¹¹ hat die Auffassung vertreten, daß der normale Abbau der Fettsäuren nicht unter Abspaltung von Essigsäureresten ver-

¹ RINGER, A. J. u. E. M. FRANKEL: J. of biol. Chem. **16**, 563 (1913).

² SAMSUM, W. D. u. R. T. WOODYATT: J. of biol. Chem. **21**, 1 (1915).

³ WOODYATT, R. T.: J. amer. med. Assoc. **66**, 1910 (1916).

⁴ SHAFFER, P. A.: J. of biol. Chem. **47**, 433, 449 (1921); **49**, 143 (1922).

⁵ WOODYATT, R. T.: Arch. int. Med. **28**, 125 (1921).

⁶ BANTING, F. G., R. W. CAMPBELL u. A. A. FLETSCHER: J. metabol. Res. **2**, 547 (1922).

⁷ WILDER, R. M. u. M. D. WINTER: J. of biol. Chem. **52**, 393 (1922).

⁸ HUBBARD, R. S. u. F. R. WRIGHT: J. of biol. Chem. **50**, 361 (1922).

⁹ MAGNUS-LEVI, A.: Erg. inn. Med. **1**, 385 (1908).

¹⁰ MAGNUS-LEVI, A.: Oppenheimers Handb., 2. Aufl., S. 470 (1925).

¹¹ FRIEDMANN, E.: Biochem. Z. **55**, 436 (1913).

laufen könnte, da andernfalls auch bei der Oxydation der Fettsäuren mit ungerader C-Atomzahl über Essigsäure Acetessigsäure entstehen müßte. Tatsächlich ist eine Acetonkörperbildung aus Fettsäuren mit ungerader C-Atomzahl niemals beobachtet worden. EMBDEN¹ führt dies auf die antiketogene Wirkung der gleichzeitig gewissermaßen als Restkörper gebildeten Propionsäure und Valeriansäure zurück (s. hierzu HONJIO)². Möglicherweise können auch aus abgespaltenen zweigliedrigen Resten antiketogene Substanzen entstehen (s. S. 650).

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß künstlich hergestellte Fettsäuren von ungerader C-Atomzahl, wie z. B. das von KAHN³ synthetisierte Intarvin oder das von deutschen Fabriken gelieferte Diafett keine Steigerung der Acetonkörperausscheidung verursachen, sondern geradezu als „Antiketone“ wirken.

¹ EMBDEN, G. u. A. LOEB: Hoppe-Seylers Z. **88**, 246 (1913).

² HONJIO, K.: Biochem. Z. **61**, 292 (1914).

³ KAHN, M.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21**, 31 (1923).

Intermediärer Eiweißstoffwechsel.

Von

O. NEUBAUER

München.

Zusammenfassende Darstellungen.

ABDELRAHMAN, E.: Lehrbuch der phys. Chemie, 5. Aufl., **1**, 528; **2**, 443 (1923). —
HARRIS, G. D.: The physiology of protein metabolism. Monogr. on Biochemistry, 2. Aufl.
London 1921. — DAKIN, K. H.: Oxidations and reductions in the animal body, 2. Aufl.
London 1922. — FÜRTH, O.: Lehrbuch der phys. u. path. Chemie **2**, **1** (1927). — v. KÖRÖSY:
Das Schicksal der Eiweißkörper im tierischen Organismus. XVI. intern. med. Congr. Buda-
pest 1909. — LAQUER, Fie. in Kraus-Brugsch's Spez. Path. u. Ther. inn. Krankh. **11**, 19 (1927).
LICHTWITZ, L.: Klinische Chemie (1918). — v. NOORDEN, C.: Handbuch der Pathologie
des Stoffwechsels, 2. Auflage, Berlin 1906/07. — OPPENHEIMER, C.: Handb. d. Biochemie
Menschen u. d. Tiere, 2. Aufl. (1924–1927), **2**, 595 (GOTTSCHALK); **5**, 245 (STARLING u.
GUSSEN); **8**, 364 (MAGNUS-LEVY), 627 (FÜRTH), 636 (CASPARI u. STILLING), 853 (GOTT-
SCHALK); **9**, 100 (KAPFHAMMER). — STÜBER, B.: Klin. Physiologie **1**, **1**₁ (1926).

Einleitung.

Eine zusammenhängende Lehre vom intermediären Eiweißstoffwechsel
konnte sich erst entwickeln, seitdem durch die Arbeiten von A. KOSSEL, FR. HOF-
MEISTER und besonders von EMIL FISCHER an der Wende des Jahrhunderts das
geheimnisvolle Rätsel des chemischen Aufbaues der Eiweißkörper in seinen Grundzügen
gelöst worden war. Diese Arbeiten haben bekanntlich ergeben, daß das Eiweiß
fast ausschließlich aus α -Aminosäuren aufgebaut ist, also aus Stoffen amphoteren
Charakters, mit einer (oder auch zwei) sauren Carboxyl- und einer (oder auch
zwei) basischen Aminogruppe, wobei die letztere regelmäßig an einem Kohlen-
stoffatom sitzt, das der Carboxylgruppe benachbart ist: $R-CH(NH_2)COOH$.
In den Eiweißmolekülen sind diese Aminosäuren größtenteils in der Weise miteinander
verknüpft, daß die saure Gruppe der einen Aminosäure mit der basischen einer
anderen unter Wasseraustritt zusammengetreten ist, in sog. peptidartiger Bin-
dung. Nach der Vorstellung von EMIL FISCHER ist das Eiweiß als ein Riesen-
molekül anzusehen, das aus einer sehr großen Anzahl verschiedener, peptidartig
miteinander verbundener Aminosäuren besteht. In neuerer Zeit ist diese Lehre
von FISCHER von verschiedenen Seiten modifiziert worden. Man hat betont,
auf was schon E. FISCHER hingewiesen hatte — daß neben den peptidartigen Bin-
dungen auch esterartige und säureanhydridartige Bindungen im Eiweißmolekül
vorkommen dürften. Man hat ferner Ringbildungen angenommen, vor allem
ketopiperazintringe, die dadurch entstehen, daß zwei oder mehrere Aminosäuren
wechselseitig miteinander peptidartig verknüpft sind. Ferner hat man die Vor-
stellung zu begründen versucht, daß im Eiweiß nicht wirkliche Riesenmoleküle
vorliegen, sondern verhältnismäßig kleine, nur aus wenig Aminosäuren gebildete

Einzelmoleküle, die durch *physikalische* Kräfte zu größeren Aggregaten zusammengehalten werden¹.

Dafür, daß nicht alle Aminosäureverknüpfungen im Proteinmolekül gleichwertig sind, spricht vor allem die verschiedenartige Einwirkung der einzelnen proteolytischen Enzyme, die besonders deutlich geworden ist, seitdem es den Bemühungen der WILLSTÄTTERSchen Schule gelungen ist, die verschiedenen eiweißspaltenden Enzyme voneinander zu trennen und ihre Einwirkung auf reiner Eiweißkörper quantitativ zu vergleichen². Es ist zu erwarten, daß diese und weitere Erkenntnisse über die Verknüpfung der Bausteine im Eiweißkomplex in der Zukunft für das Verständnis des Aufbaues und Abbaues der Eiweißkörper im Organismus eine große Bedeutung erlangen werden.

Beim jetzigen Stande des Wissens bildet die Grundlage für die Lehre vom intermediären Eiweißstoffwechsel die Tatsache, daß die Proteine einerseits durch die verschiedenartigsten Eingriffe — überhitzter Wasserdampf, Säuren, Alkalien, Enzyme — in ein Gemenge von etwa 20 verschiedenen Aminosäuren zerfallen und daß andererseits aus diesen einzelnen „Bausteinen“ eiweißartige Stoffe wieder aufgebaut werden können. Es ist kaum zweifelhaft, daß die Eiweißstoffwechsel entsprechend dieser ihrer chemischen Natur auch im Organismus aus diesen „Bausteinen“ aufgebaut werden und umgekehrt bei ihrem Abbau *in vivo* in sie zerfallen. Es kann jedoch nicht mit Sicherheit behauptet werden, daß diese Regel ohne Ausnahme gilt; es ist nicht ausgeschlossen, daß im Organismus einzelne Bausteine gewisse Veränderungen erfahren, so lange sie noch im Gefüge des Gesamtmoleküls oder doch noch in Verbindung mit einzelnen anderen Aminosäuren stehen. Es wird weiter unten zu erörtern sein, daß die Unterschiede zwischen „exogenem“ und „endogenem“ Eiweißstoffwechsel vielleicht auf derartigen Vorgängen beruhen (s. S. 736).

Aus der *zentralen Stellung der Aminosäuren* im Eiweißstoffwechsel ergibt sich eine einfache *Gruppierung* der intermediären Prozesse in zwei *Hauptstufen* oder, wenn man will, in zwei Stockwerke: in ein *oberes*, das den Aufbau des Eiweißes aus den Aminosäuren, den Abbau des Eiweißes zu den Aminosäuren und ferner — als Kombination dieser beiden Prozesse — die Umbauvorgänge bei Umwandlung eines Eiweißkörpers in einen anderen umfaßt, bei dem die Bausteine unverändert wieder Verwendung finden. Bei diesem höheren Eiweißstoffwechsel handelt es sich fast ausschließlich um hydrolytische Spaltungen, resp. um Synthesen unter H_2O -Austritt (Anhydrosynthesen). Das *untere* Stockwerk umfaßt die Vorgänge des *Aminosäurenstoffwechsels* im eigentlichen Sinne, das sind der Aufbau-, Abbau- und evtl. auch Umbauvorgänge der einzelnen Bausteine. Entsprechend dem sehr verschiedenen und zum Teil recht komplizierten Bau der einzelnen Aminosäuren (aliphatische Aminosäuren mit unverzweigter und verzweigter Kette verschiedener Länge, Benzolabkömmlinge, heterocyclische Ringe usw.) müssen hier die verschiedenartigsten chemischen Reaktionen erwartet werden; unter pathologischen Verhältnissen ist hier Gelegenheit zu allehand Hemmungen und Abweichungen gegeben. Während auf der oberen Hauptstufe Beziehungen zu anderen Gruppen von Körpersubstanzen keine wesentliche Rolle zu spielen scheinen — oder doch nur in der Weise, daß einzelne fremdartige Stoffe in das Gefüge bestimmter Eiweißkörper als „prothetische Gruppen“ aufgenommen werden —, sind auf der unteren Stufe enge Beziehungen fast zu allen anderen Körperstoffen gegeben. Aminosäuren resp. ihre Abbauprodukte gehen im Organismus mit Leichtigkeit in Kohlehydrate, Fette, Purinsubstanzen usw.

¹ Siehe dieses Handb. 3, 257 ff. — EDLBACHER, S.: Die Strukturchemie der Aminosäuren und Eiweißkörper. Leipzig u. Wien 1927.

² WALDSCHMIDT-LEITZ, SCHAEFFNER u. GRASSMANN: Hoppe-Seylers Z. 156, 68 (1927).

und umgekehrt ist es nicht unwahrscheinlich, daß wenigstens manche Aminosäuren aus andersartigem Material aufgebaut werden können. So ist — noch gesprochen — das Gebäude des Eiweißstoffwechsels in seinem unteren Stockwerk mit den anstoßenden Gebäuden des Kohlehydrat-Fettstoffwechsels durch offene Türen verbunden, in dem oberen Stockwerk dagegen nicht.

Die Wege des intermediären Stoffwechsels sind höchst mannigfaltig und vielferschlungen. Es kann keine Rede davon sein, daß eine bestimmte Substanz intermediären Stoffwechsel immer demselben weiteren Schicksal unterliegt; mehr wird sie je nach Bedarf bald zum Aufbau verwendet, bald zur Produktion von anderen zum Betrieb benötigten Stoffen, oder von Reservestoffen, sie wird zur Gewinnung freier Energie verbrannt — und auch hierbei sind häufig verschiedene Wege zur Verfügung. Wenn wir *Haupt-* und *Neben-* unterscheiden, so geschieht das, um einen geordneten Überblick zu erleichtern. Unter bestimmten Verhältnissen kann aber ein Nebenweg zum Hauptweg werden, wenn z. B. besondere Bedürfnisse vorliegen, oder wenn unter pathologischen Bedingungen der Hauptweg ungangbar geworden ist. Vielfache Beobachtungen haben ergeben, daß die Veränderungen der chemischen Substanzen immer im allgemeinen in zeitlich aufeinanderfolgenden Etappen, also *stufenweise*, erfolgen. Untersuchung und Darstellung der Stoffwechselvorgänge werden dadurch sehr erleichtert. Doch sind nicht selten zwei chemische Prozesse im Organismus so enge miteinander „verkoppelt“, daß sie als gleichzeitig miteinander verlaufend betrachtet werden müssen.

Das Schicksal des einzelnen Moleküls einer Körpersubstanz hängt vor allem davon ab, woher es stammt und welche Bestimmung es hat. Man kann zwei *Hauptkategorien* des Stoffwechsels, besonders des Eiweißstoffwechsels unterscheiden, den *endogenen* Stoffwechsel, d. i. den des Organeiweißes oder Gewebeeiweißes und den *exogenen* Stoffwechsel, d. i. den der aufgenommenen Nahrungssubstanzen. Innerhalb dieser beiden Hauptkategorien sind aber noch besondere Anteile zu unterscheiden, die für das intermediäre Geschehen von Bedeutung sind und die hier kurz aufgeführt werden sollen.

A. Exogener Eiweißstoffwechsel.

Exogener Dejektionsanteil (Abfallanteil).
Exogener Destruktionsanteil (Zersetzungsanteil).
Exogener Regenerationsanteil (Ersatzanteil).
Ersatzanteil (inkl. Wachstumsanteil).

B. Endogener Eiweißstoffwechsel.

5. Endogener Dejektionsanteil (Abfallanteil).
6. Endogener obligatorischer Destruktionsanteil (Zersetzungsanteil).
7. Endogener fakultativer Destruktionsanteil (Zersetzungsanteil).
8. Endogener Regenerationsanteil (Ersatzanteil).
9. Endogener Wachstumsanteil.

Kategorien des exogenen Eiweißstoffwechsels. Von den resorbierten Aminosäuren ein kleiner Teil unverändert in den Urin über (FOLIN und DENIS s. unten) und geht aus dem Körper als exogener Abfall- oder *Dejektionsanteil* verloren; dieser meist sehr geringe Anteil scheitert also für den intermediären Stoffwechsel völlig aus. Ein wesentlicher Teil der resorbierten Eiweißbausteine wird zum Ersatz des zu Verlust gegangenen Gewebeeiweißes (Ersatzquote s. unten) herangezogen. Dieser (exogene) Ersatz- oder *Regenerationsanteil* der resorbierten Bausteine unterliegt demnach synthetischen Prozessen. Der verbleibende Rest, d. i. unter gewöhnlichen Verhältnissen die Hauptmenge des Nahrungseiweißes, wird in der Regel rasch und völlig *zersetzt*: (exogener) *Zersetzungs-* oder *Destruktionsanteil*. Er unterliegt also im wesentlichen Spaltungs- und Oxydationsprozessen; der N wird zu NH_3 umgewandelt und ausgeschieden, die N-freien Reste finden Verwendung als Energiestoffe, können im Bedarfs-falle in Zucker oder in Fett umgewandelt, unter Umständen in dieser Form gestapelt werden. Unter besonderen Verhältnissen kann endlich ein Teil des resorbierten Proteins auch als solches angesetzt werden: *Ansatzanteil*; in geringem Maße als echter Reservestoff, ohne Bestandteil des lebenden Protoplasmas zu werden (siehe unten), ferner als echtes Gewebeeiweiß, so nach längerem Hungern, bei Rekonvaleszenten

(in diesen beiden Fällen handelt es sich eigentlich um einen verspätet kommenden Ersatzanteil); ferner bei Muskelübung; endlich gehört hierher der Ansatz beim wachsenden Individuum und dasjenige Eiweiß, das zum Aufbau einzelner wachsender Gewebe dient (gravidus Uterus, Fetus, pathologische Neubildungen). Es ist klar, daß dieser Teil der Bausteine wie der Regenerationsanteil der Synthese unterliegt.

Kategorien des *endogenen* Eiweißstoffwechsels. Auch vom Eiweiß der Gewebe geht ein Teil ständig verloren; so durch Abschilferung der Epidermis, der Nägel, Ausfallen oder Abgeschnittenwerden der Haare, Abstoßung von Epithelien der Schleimhäute, Verlust von Menstrualblut; ferner durch die Verluste durch eiweißhaltige Sekrete (Milch, Sperma) vor allem durch die Sekretion in den Verdauungstrakt. KESTNER¹ berechnet, daß mit den Verdauungssäften täglich mindestens 50 g Eiweißsubstanz abgesondert werden; dieses Eiweiß der Verdauungssäfte geht allerdings dem Körper keineswegs vollständig verloren, sondern es wird nach seiner hydrolytischen Aufspaltung im Darm zu einem großen Teil wieder resorbiert; seine Bausteine können dann ebenso verwendet werden wie exogenes Eiweiß. Ein gewisser Teil der Bausteine wird jedoch im Darm durch die Einwirkung der Bakterien verändert und so dem Wiederaufbau entzogen (z. B. Indolbildung auch in völliger Hunger); nur dieser für den Körper wirklich verlorene Teil wird als (endogener) Abfall oder *Dejektionsanteil* zu rechnen sein. Zu ihm gehören ferner krankhafte Eiweißverluste, z. B. durch Albuminurie, Blutungen, Sputum, Punktionen usw. — Ein Teil des Gewebeeiweißes wird unter allen Umständen abgebaut und zwar in einer Weise, daß die entstehenden Bruchstücke nicht mehr zum Wiederaufbau von Eiweiß Verwendung finden können: (endogener) *obligater Destruktionsanteil*. Dieser Anteil dient u. a. zur Bildung von lebensnützlichen N-haltigen Stoffen, so von Hormonen (Adrenalin, Thyroxin usw.), Enzymen zum Aufbau von Pyrrolsubstanzen (Blutfarbstoff), Melaninen, Nucleinen. Danach ist verständlich, daß diese obligate Destruktion des Organeiweißes vielfach auf anderen Wegen erfolgt, als der Abbau des sonst umgesetzten Proteins. Die Besonderheiten des „endogenen Stoffwechsels“, die vor allem von FOLIN und von THOMAS hervorgehoben wurden (s. S. 7, Abbau des Gewebeeiweißes), betreffen im wesentlichen diese Kategorie des Organstoffwechsels. Als charakteristische Endprodukte sind anzuführen: Kreatinin, Neutralschwefel, aromatische Oxyssäuren. Zusammen mit dem endogenen Abfallanteil entspricht die Anteil der „*Abnutzungsquote*“ RUBNERS², die gemessen wird an dem N-Verlust, den der Körper bei N-freier aber calorienreicher Ernährung, bei „Eiweißminimum“-Kost (LANDERGREN³) erleidet. Soll der Bestand des Körpers erhalten bleiben, so muß der unvermeidbare Verlust infolge von Abfall und obligater Destruktion durch entsprechende Zufuhr von Nahrungseiweiß ersetzt werden.

Manche Tatsachen sprechen dafür, daß auch im Zustand des Eiweißminimums das Gewebeeiweiß zerfällt, als durch die N-Ausscheidung angezeigt wird³. Man muß annehmen, daß ein Teil der beim Gewebsabbau gebildeten Abbauprodukte wieder zum Neuaufbau von Gewebe verwendet werden kann, sei es in demselben oder in einem anderen Organ; es dürfte sich dabei um echte Bausteine handeln, die durch hydrolytischen Abbau entstehen. Man kann diesen Anteil des zerfallenden Gewebeeiweißes als *endogenen Regenerationsanteil* bezeichnen; über seine Größe ist nichts bekannt.

Die Anteile der endogenen Dejektion, der endogenen Destruktion und der endogenen Regeneration machen zusammen den obligaten, auch durch reichlichste Zufuhr von Energieträgern nicht einschränkenden Eiweißstoffwechsel aus. Wenn die Zufuhr von Energiequelle mit der Nahrung den Bedürfnissen des Körpers nicht genügt, so wird Gewebeeiweiß in größerem Maßstabe abgebaut als unter den Bedingungen des Eiweißminimums; die Plus an zerfallendem Organeiweiß wird im wesentlichen zu energetischen Zwecken verwendet, großenteils wohl auf dem Umweg über die Zuckerbildung (LANDERGREN⁴); es dürfte auch zur Befriedigung mancher stofflicher Bedürfnisse, die sonst aus Nahrungsbestandteilen gedeckt werden, herangezogen werden. Man kann diese Kategorie als *fakultativen Destruktionsanteil* bezeichnen. Seine Größe ist durchaus von der Art und Menge der Nahrung abhängig; bei reichlicher Energiezufuhr, wie im Eiweißminimum, ist sie gleich Null. Man wird annehmen dürfen, daß der Zerfall dieses Anteils des Gewebeeiweißes auf denselben Wege erfolgt, wie der des zersetzten Nahrungseiweißes, nämlich hydrolytisch über die Aminosäuren. Die Teil des endogenen Stoffwechsels verlief also in denselben Wegen wie sonst der exogene Stoffwechsel. So wird z. B. die Ausscheidung des Kreatinins von ihm nicht wesentlich einflußt.

Unter besonderen Verhältnissen muß, wenn die Nahrungszufuhr mangelhaft ist, Gewebeeiweiß auch dazu verwendet werden, um Eiweiß in anderen wachsenden Geweben aufzubauen.

¹ KESTNER: Hoppe-Seylers Z. **130**, 208 (1923).

² RUBNER, M.: Arch. f. Hyg. **66**, 1 (1908).

³ Siehe F. MÜLLER: Dtsch. med. Wschr. **43**, 513 (1922).

⁴ LANDERGREN: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **14**, 112 (1903).

Wachstumsanteil. Beispiele bieten der Aufbau des Fetus, der Placenta, die Vergrößerung des Uterus während der Gravidität, das Wachstum von Neubildungen. Dieses Wachstum ist auch bei mangelnder Ernährung statt; das großartigste Beispiel ist der Aufbau der Exkretionsorgane beim Lachs (s. unten). Da die Eiweißkörper der einzelnen Gewebe verschieden sind, so handelt es sich hier ganz allgemein um einen *Umbau*, der offenbar über die einzelnen Bausteine führt (Hydrolyse mit folgender Synthese; s. S. 737).

Umgekehrt gibt es Fälle, in welchen das Eiweiß von Geweben rasch zur Einschmelzung mit, so unter physiologischen Verhältnissen der Uterus post partum, die Mamma nach Abfluß der Laktation, der Thymus im Kindesalter; aus dem Bereiche des pathologischen Lebens gehören hierher die Rückbildung von Exsudaten und Blutergüssen, die Einzelung von leukamischem Gewebe und von Neoplasmen, besonders unter dem Einfluß der Strahlenbehandlung. Auch diese Form des Eiweißabbaues gehört in den Bereich des endogenen Stoffwechsels; sie läßt sich in die einzelnen oben angeführten Kategorien einteilen; so wird ein Teil des pneumonischen Exsudates als Abfalleiweiß mit dem Auswurf entfernt; ein erheblicher Teil verfällt dem Schicksal des Destruktionsanteils wie der Harn-N, insbesondere des Harnstoffs, ergibt. Wie ein von LAUTER und JENKE¹ geteilter Fall zeigt, tritt eine solche Zersetzung auch unter den Bedingungen des Eiweißbrennens ein; bei einem bestrahlten Mediastinaltumor stieg der Harnstickstoff von 3,4 auf 8,28 g; die Harnsäureausscheidung stieg in diesem Falle aber noch viel stärker an, von 0,9 auf 9,59 g; mit MÜLLER¹, LAUTER und JENKE¹ wird man aus dieser Beobachtung schließen können, daß die aus dem Zerfall des pathologischen Gewebes stammenden Eiweißbausteine im Gegensatz zu den Purinen — zum Teil zur Resynthese von Eiweiß Verwendung gefunden haben, d. h. daß sie zur Kategorie des endogenen Regenerationseiweißes zu rechnen sind. In einigen von den genannten Autoren untersuchten Fällen scheint das zerfallene Gewebe Eiweiß sogar quantitativ wieder zur Eiweißsynthese verwendet worden zu sein. Es zeigen zwei Beobachtungen bei chronischer Leukämie und eine bei einem bestrahlten Gewebe reinom, in denen die N-Ausscheidung keine Erhöhung erkennen ließ, und nur die gesteigerte Harnsäureausscheidung den erhöhten Gewebszerfall anzeigte (Stickstoffausscheidung 2,17–2,8 g, Harnsäure 0,4 g). Man wird auch hier annehmen müssen, daß ein solcher Umbau von Eiweiß pathologischer Gewebe zu normalem Organeiweiß nur auf dem hydrolytischen Weg über die Bausteine erfolgen kann.

Der gesteigerte Stoffwechsel im *Fieber* macht sich regelmäßig in einer Erhöhung des endogenen Destruktionsteiles geltend. Das ergibt sich daraus, daß auch bei reichlicher Zufuhr N-freier Energiequellen doch nicht die niedrigen Harnstickstoffwerte des normalen Minimums erreicht werden (so fand KRAUSS² den minimalen Eiweißverbrauch im Fieber um das 2–3fache erhöht); ferner aus der Steigerung der Kreatininausscheidung und in manchen Fällen auch aus dem Auftreten der Diazoreaktion im Harn, die als Ausdruck eines destruktiven Abbaues von Gewebeeiweiß anzusehen ist.

Für den intermediären Eiweißstoffwechsel ergibt sich also:

Es scheiden aus ihm vollkommen aus: der exogene und der endogene Dejektionsanteil. Synthetischen Prozessen unterliegen: der exogene Regenerationsanteil, der exogene Ansatzteil (Wachstumsanteil).

Folgende Kategorien unterliegen dem Abbau:

- a) einem großenteils nicht hydrolytischen Abbau: der endogene obligate Destruktionsanteil („endogener Stoffwechsel“ im Sinne von O. FOLIN);
- b) einem hydrolytischen Abbau: der exogene Destruktionsanteil, der endogene fakultative Destruktionsanteil.

Einem *Umbau* (hydrolytischem Abbau mit folgender Synthese) unterliegen: der endogene Regenerationsanteil, der endogene Wachstumsanteil.

Die Eiweißbausteine im Organismus, ihre Resorption und ihr Transport.

I. Die einfachen Eiweißbausteine (Aminosäuren) im Organismus.

Wie in der Einleitung ausgeführt, gehen Aufbau, Abbau und Umbau von Eiweißkörpern, wenn schon nicht ausschließlich, so doch in der Hauptsache, über die Stufe der krystallisierten Eiweißbausteine, also der Aminosäuren. Diese zentrale Stellung der Aminosäuren im Eiweißstoffwechsel verlangt, daß vor Be-

MÜLLER, F.: Dtsch. med. Wschr. **43**, 513 (1922). — LAUTER, S. u. M. JENKE: Dtsch. Arch. klin. Med. **146**, 323 (1925). S. auch UMBER: Ther. Gegenw. **42**, 440 (1901).
KRAUSS, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 13 (1906).

sprechung der übrigen Probleme zunächst das Vorkommen der Aminosäuren im Körper, ihre Menge und deren Abhängigkeit von physiologischen und pathologischen Bedingungen erörtert wird.

Es ist nicht zweifelhaft, daß im Laufe eines Tages sehr erhebliche Mengen von Aminosäuren im Organismus entstehen oder mit der Nahrung eingeführt werden. Wenn sie trotzdem bei der analytischen Untersuchung des Körpers nur schwer und in sehr geringen Mengen gefunden werden, so liegt das jedenfalls daran, daß sie immer sehr rasch weiter verändert werden. Der Forschung erwachsen hier große Schwierigkeiten nicht nur aus der Notwendigkeit, kleine Mengen eines Gemisches nicht einheitlicher Substanzen zu bestimmen, sondern gerade auch daraus, daß die Aminosäuren im Mittelpunkt des Proteinstoffwechsels stehen; findet man z. B. eine bestimmte Menge von Bausteinen im zirkulierenden Blute, so wird im allgemeinen ein Teil dieser Menge aus dem Zerfall der Gewebe stammen; ein anderer aus dem Nahrungseiweiß stammen und den Weg zu den Organen nehmen; ein Teil wird zum Aufbau, evtl. zum Wiederaufbau bestimmt sein, ein anderer zur Zersetzung. Auch wenn unter pathologischen Verhältnissen größere Mengen von Aminosäuren auftreten, ergibt sich immer die Frage, woher sie kommen, wohin sie gehen; ob der Eiweißzerfall gesteigert, oder der weitere Abbau der Bausteine gehemmt ist; ob die Regulationsmechanismen versagt haben.

Aminosäuren im Blut, Organen und Sekreten unter physiologischen Bedingungen.

Lange Zeit hatten alle Bemühungen, Eiweiß„bausteine“ im Blute unter physiologischen Verhältnissen aufzufinden, negative Ergebnisse gehabt, selbst bei Untersuchung nach reichlicher Eiweißaufnahme. Erst als an Stelle der alten zu wenig empfindlichen Methoden feinere Verfahren für die Bestimmung von Eiweißspaltprodukten geschaffen worden waren, gelang es seit dem Jahre 1911 einer Reihe von Autoren¹, solche Spaltprodukte nichtkolloidaler Natur, die keine Biuretreaktion mehr gaben, im Blute nachzuweisen, besonders nach eiweißreicher Mahlzeit. Die dabei verwendeten Methoden (Bestimmung des „Residual-N“, N-Entwicklung mit salpetriger Säure nach VAN SLYKE, Säuretitration bei Gegenwart von Formaldehyd nach SÖRENSEN, Ninhhydrinreaktion, Farbreaktion mit Naphtochinonsulfosäure nach FOLIN und BERGLUND, Perhydridasereaktion nach A. BACH) sind allerdings streng genommen keine Reaktionen auf Aminosäuren, sondern sie bestimmen nur freie Aminogruppen, wie sie auch in peptidartigen Stoffen vorkommen. Daß es sich aber im Blute doch im wesentlichen um freie, nicht um gebundene Aminosäuren handelt, ergibt sich daraus, daß bei Hydrolyse des enteiweißten Blutes mit Säure die Menge der freien Aminogruppen nur sehr wenig zunimmt. Der endgültige Beweis für das Vorkommen von „Bausteinen“ wurde dadurch geführt, daß es glückte, freie Aminosäuren aus dem Blute in reiner Form darzustellen und zu identifizieren. Zuerst hat BINGEL² mittels der Naphtalinsulfomethode Glykokoll aus Blut isoliert. ABEL³ ließ das Blut lebender Tiere durch Dialysirschläuche strömen und konnte dann im Dialysat Aminosäuren nachweisen (Methode der „Vividiffusion“). ABDERHALDEN⁴ ist es dann gelungen, im Blut von Schlachttieren sämtliche Aminosäuren des Eiweißes,

¹ DELAUNAY, H.: Thèse de Bordeaux 1910. — C. r. Soc. Biol. **74**, 767 (1913). — FOLIN, O. u. W. DENIS: J. of biol. Chem. **12**, 141, 252, 259 (1912). — VAN SLYKE u. G. MEYER: Ebenda **12**, 339, 398 (1912). — ABDERHALDEN, E. u. A. E. LAMPE: Hoppe-Seylers Z. **81**, 478 (1912). — COSTANTINO, A.: Biochem. Z. **55**, 411, 419 (1913). — BANG, J.: Ebenda **74**, 294 (1916). — FOLIN u. BERGLUND: **51**, 395 (1922).

² BINGEL: Hoppe-Seylers Z. **52**, 382 (1908). Siehe auch HOWELL: Amer. J. Physiol. **17**, 273 (1906).

³ ABEL: Mellon Lecture, Univ. of Pittsbourgh, First Lecture 1915.

⁴ ABDERHALDEN, E.: Hoppe-Seylers Z. **88**, 478 (1913); **114**, 280 (1921).

mit Einschluß der am schwersten abspaltbaren (Phenylalanin, Prolin) nachzuweisen.

Die Menge der Aminosäuren des normalen Blutes wurde von den einzelnen Autoren etwas verschieden gefunden; das erklärt sich teils aus der Verschiedenheit der untersuchten Tierarten, teils aus den gewählten Versuchsbedingungen, teils auch aus der angewendeten Methodik. Bei derselben Tierart scheint der Aminosäuregehalt im Nüchternzustand annähernd konstant zu sein, was auf das Vorhandensein besonderer Regulationsmechanismen — ähnlich wie für die Aufrechterhaltung des Blutzuckergehaltes — hinweist. ABDERHALDEN¹ konnte aus 100 Liter Blut von keiner Aminosäure mehr als 0,4 g isolieren, aus 365 Liter Plasma resp. Serum im ganzen etwas über 100 g; das entspricht etwa 18 mg Aminosäuren (= 3 mg Aminosäuren-N) in 100 cem. Jedoch ist bei der Reindarstellung natürlich mit großen Verlusten zu rechnen. Meist wurde die Aminosäuremenge im Blut nach den oben erwähnten Methoden bestimmt, die auch freie Aminosäuregruppen evtl. vorhandener Peptide mitbestimmen, andererseits allerdings nicht den gesamten N-Gehalt der Aminosäuren ermitteln; so wird der Imino-N des Arginins, der Ring-N des Tryptophans usw. nicht mitbestimmt. Die wirkliche Menge des Aminosäuren-N dürfte danach eher etwas größer sein, als diese Methoden ergeben. Im Blute der verschiedenen SÄUGETIERE wurden von fast allen Autoren Werte gefunden, die zwischen 3 und 10 mg% Amino-N schwanken. Im menschlichen Blut wurden Nüchternwerte zwischen (5)–6–8 mg% gefunden; etwa gleich viel im Blut von Rind und Schaf; etwas niedrigere Werte im Hundeblood (3–5 mg%), etwas höhere im Kaninchenblut und beim Pferd. Beträchtlich höher, etwa 2–3mal so groß ist der Aminosäuregehalt des Blutes bei den Tieren, die kernhaltige Erythrocyten besitzen, also vor allem bei den Vögeln (Huhn, Gans, Ente, Truthahn) und beim Frosch.²

Der Amino-N des Blutes verteilt sich auf Plasma und Blutkörperchen. COSTANTINO³ hat mit der — bei so kleinen Mengen freilich nicht sehr verlässlichen — Formolmethode gefunden, daß die Körperchen mehr Amino-N enthalten als die Blutflüssigkeit; diese Beobachtung ist, auch bei Verwendung anderer Methoden, bestätigt worden. So fanden GYÖRGY und ZUNZ³ im Blutplasma des Hundes 1,8–3,9 mg%, in den Körperchen 7,2–8,0 mg% Amino-N. Nach BOCK⁴ entfallen von den 6,5 mg% des Rinderblutes 3,02 auf das Plasma, 4,79 auf die Körperchen. Von 21,18 des Gansblutes 7,13 auf das Plasma, 15,10 auf die Körperchen. FOLIN und BERGLUND⁴ fanden im menschlichen Gesamtblut 5,7–6,4–7,82; im Plasma 4,3–5,3–6,2; in den Körperchen 7,7–8,2–13,2 mg%. H. WU⁵, der mit der FOLINSchen colorimetrischen Methode arbeitete, im Plasma 4,0–5,52–7,5; in den Körperchen 8,2–9,47–11,4 mg% (die in der Mitte stehenden Zahlen bedeuten die Durchschnittswerte).

¹ ABDERHALDEN, E.: Zitiert auf S. 676.

² V. HENRIQUES: Hoppe-Seylers Z. **60**, 1 (1909). — VAN SLIKE u. G. MEYER: J. of biol. Chem. **12**, 399 (1912). — ROSENBERG, A. H.: Biochem. Z. **62**, 157 (1914). — GYÖRGY u. ZUNZ: J. of biol. Chem. **21**, 511 (1915). — BOCK: J. of biol. Chem. **28**, 357 (1916/17); **29**, 191 (1917). — OKADA, S.: J. of biol. Chem. **33**, 325 (1918). — OKADA, S. u. HAYASHI: Ebenda **51**, 121 (1922). — HAMMETT: Ebenda **41**, 599 (1920). — CARY: Ebenda **43**, 477 (1920). — FOLIN, O. u. BERGLUND: Ebenda **51**, 395 (1922). — ROWNTREE, MARSHALL u. CHERNEY: Trans. Assoc. Amer. Physicians **29**, 586 (1914). — GREEN, SANDIFORD u. ROSS: J. of biol. Chem. **58**, 845 (1923). — MARINO, S.: Ann. di farmacol. sperim. e science aff. **36**, 20 (1923). — WOLFE: Münch. med. Wschr. **71**, 363 (1924). — V. FALKENHAUSEN: Arch. f. exper. Path. **103**, 322 (1924). — BECHER, E. u. E. HERRMANN: Münch. med. Wschr. **73**, 1230 (1926).

³ COSTANTINO: Biochem. Z. **55**, 402, 411 (1913). — GYÖRGY u. ZUNZ: Zitiert unter ². — BOCK: Zitiert unter ².

⁴ FOLIN, O. u. G. BERGLUND: J. of biol. Chem. **51**, 395 (1912). — WU, H.: Ebenda **51**, 21 (1922).

COSTANTINO¹ hat ferner gefunden, daß Aminosäuren, die man zu Blut zusetzt in die Erythrocyten eindringen, und zwar bis zu einem gewissen Maximalwert. Ähnliche Untersuchungen hat später SBARSKY² ausgeführt. Nach ihm vermögen rote Blutkörperchen Eiweißspaltprodukte in erheblichen Mengen zu adsorbieren. Er setzte Eiweißspaltprodukte (in Form von Erepton oder Diphtherietoxin) zu Gesamtblut oder zu Erythrocyten und ließ das Gemisch 15 Minuten lang bei 37° stehen; nachher war in der Flüssigkeit nur mehr ein Teil der zugesetzten Menge von Spaltungsprodukten nachweisbar; nach Erhitzen auf 100° ließ sich jedoch die ganze zugesetzte Menge wiederfinden. Am stärksten adsorbierten die Erythrocyten von Huhn und Taube, dann in abnehmender Reihe die von Meerschweinchen, Pferd, Kaninchen und Ratte. Wurde das Aminosäurengemisch Tieren intravenös injiziert, so war die Adsorption an die Erythrocyten auch in vivo nachweisbar (s. unten).

Bestimmungen von *einzelnen Aminosäuren* im Blut liegen, abgesehen von den Angaben ABDERHALDENS über die Ausbeuten bei Isolierung aus dem Blut von Schlachttieren, kaum vor. Die von BINGEL aus Rinderblut isolierte *Glykokollmenge* betrug 3 mg%, entsprechend 0,56 mg% N. Für die *Tyrosinfraktion* hat HAAS³ mit einer colorimetrischen Methode beim Gesunden 2–4 mg% entsprechend 0,15–0,31 mg% N angegeben; es kann sich dabei auch um peptidartig gebundenes Tyrosin handeln. Die Menge der drei *aromatischen Aminosäuren* läßt sich nach BECHER⁴ aus der Stärke der Xanthoproteinreaktion schätzen, wenn man andere aromatische Komplexe, besonders ätherlösliche, vorher entfernt; zu berücksichtigen ist aber, daß Phenylalanin die Reaktion erst in relativ hoher Konzentration gibt.

Besondere Bedeutung kommt denjenigen Untersuchungen zu, die sich mit der Beeinflussung des Blutaminowertes durch Aufnahme *eiweißreicher Nahrung* beschäftigen. Sie haben gezeigt, daß dabei der Amino-N-Gehalt des Blutes und der Organe zunimmt. Näheres im Abschnitt über Transport der resorbierten Aminosäuren in die Gewebe.

Doch stammen die Aminosäuren des Blutes sicherlich nicht ausschließlich direkt aus dem Nahrungseiweiß. Das geht daraus hervor, daß auch im Nüchternblut und im Blut während des *Hungerzustandes* Amino-N nachweisbar ist. Diese Aminosäuren entstammen jedenfalls zum größten Teil dem *Eiweißabbau in den Geweben*. S. MARINO⁵ fand im Blut von hungernden Hunden meist sogar eine Steigerung des Aminogehaltes (Formolmethode), die bis zum Tode immer mehr zunahm; sie betrug meist 50–100%, in einigen Fällen bis zu 300%. Man darf annehmen, daß hier Bausteine von einschmelzenden relativ entbehrlichen Geweben auf dem Blutwege zu lebenswichtigen verschoben werden, um dort als Ersatz- und Betriebsmaterial zu dienen (s. Abschnitt Eiweißumbau); die Erscheinung wäre in Parallele zu setzen mit dem erhöhten Fettgehalt des Hungerblutes.

Umgekehrt fanden FOLIN und BERGLUND⁶ sowie GREEN, SANDIFORD und ROSS eine (geringe) Senkung des Blutaminosäuregehaltes nach Zufuhr

¹ COSTANTINO: Zitiert auf S. 677.

² BACH, A. u. B. SBARSKY: C. r. Acad. Sci. **141**, 1175 (1911). — SBARSKY, B.: Biochem. Z. **135**, 21 (1923); **141**, 33, 37 (1923). — Siehe auch E. ABDERHALDEN u. KURTEN: Pflügers Arch. **189**, 311 (1921). — HIRUMA, K.: Japan med. world **2**, 65 (1922). Zitiert nach Kong Zbl. inn. Med. **25**, 336 (1923).

³ HAAS: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1922**, 147.

⁴ BECHER, E.: Münch. med. Wschr. **71**, 1677 (1924); **72**, 1020 (1925). — Dtsch. Arch. klin. Med. **148**, 159 (1925). — BECHER, E. u. E. HERRMANN: Münch. med. Wschr. **73**, 12 1312 (1926).

⁵ MARINO, S.: Arch. Farmacol. sper. **36**, 56 (1923).

⁶ FOLIN u. BERGLUND: J. of biol. Chem. **51**, 395 (1922). — GREEN, SANDIFORD u. ROSS: Ebenda **58**, 845 (1923).

von Traubenzucker; sie erklären sie als Folge der eiweißsparenden Wirkung der Glucose.

Eine Aminosäurenproduktion ist in der Milz nachgewiesen worden. LOEPER, DECOURT und LESURE¹ fanden im Milzvenenblut einen höheren Aminosäuregehalt als im Blut der Milzarterie (168 gegen 140 mg%); nach Injektion von Adrenalin, das zu einer Kontraktion der Milz führt, fanden sie häufig eine Steigerung des Blutaminowertes, nach Milzentfernung eine Senkung. Sie beziehen die Produktion von Aminosäuren in der Milz auf den Zerfall von Bluteiweiß. Daß die Milz beim Eiweißabbau eine bedeutungsvolle Rolle spielt, ergibt sich auch aus den Versuchen von PICK und HASHIMOTO² an sensibilisierten Meerschweinchen: die starke Zunahme an nicht koagulablem N, die sie bei solchen Tieren fanden, blieb aus, wenn vorher die Milz exstirpiert worden war (s. unten S. 727 u. 754).

Nach LOEPER, DECOURT, OLIVIER und LESURE¹ weist auch das abströmende Blut der Nebenniere einen höheren Aminowert auf als das zuströmende, so daß auch in diesem Organ eine bedeutende Produktion von Aminosäuren anzunehmen wäre.

Danach sind die Aminosäuren des Blutes — ebenso wie die des Harns (s. unten) — zum Teil *exogenen*, zum Teil *endogenen* Ursprungs. Dem Blute fließen aus dem Darm und aus den Geweben fortwährend Aminosäuren zu; andererseits werden von ihm dauernd Aminosäuren an die Organe abgegeben, die sie für ihre Zwecke brauchen; die Niere scheidet einen kleinen Teil auch mit dem Harn aus. Trotz dieser verwinkelten Verhältnisse schwankt der Aminogehalt des Blutes in der Regel nur innerhalb ziemlich enger Grenzen. Es müssen irgendwelche Regulationseinrichtungen bestehen, ähnlich wie für die Aufrechterhaltung des Blutzuckergehaltes. Näheres über den Mechanismus dieser Regulation ist nicht bekannt; ABDERHALDEN³ vermutet, daß Darmwand und Leber von Bedeutung sind.

Besondere Verhältnisse bietet die *Gravidität*. Der Aminosäuregehalt des mütterlichen Blutes wurde normal gefunden^{4,5}. Beim Fetus wurden interessante Befunde erhoben. Nach RABINOVITCH⁶ scheint das Blut der V. umbilicalis besonders reich an Aminosäuren zu sein (21–137 mg% N); aber auch das Blut der A. umbilicalis scheint mehr zu enthalten als das der Mutter (18–26 mg% gegen 8 bis 11 mg%). Wenn diese Angaben Bestätigung finden sollten⁶, so müßte man folgern, daß in der Placenta Aminosäuren gebildet und durch die V. umbilicalis dem Fetus zugeführt werden; die fetalen Gewebe würden dem Blut einen Teil der Aminosäuren entnehmen, der Rest würde durch die A. umbilicalis wieder zur Placenta zurückfließen.

Unsere Kenntnisse über den *Aminosäuregehalt normaler Organe* sind noch gering, die Untersuchungstechnik noch wenig ausgebaut. VAN SLIKE und MEYER⁷

¹ LOEPER, DECOURT u. LESURE: C. r. Soc. Biol. **94**, 272 (1926). — LOEPER, DECOURT, OLIVIER u. LESURE: C. r. Soc. Biol. **94**, 271, 333 (1926).

² PICK, E. P. u. HASHIMOTO: Zbl. Physiol. **27**, 847 (1913). — Z. Immun.forsch., Orig. **21**, 237 (1914).

³ ABDERHALDEN, E.: Lehrb. d. phys. Chem., 5. Aufl., 1. T. **1923**, 541.

⁴ LANDSBERG, E.: Zbl. Gynäk. **17**, 163 (1912). — MERLIN u. BAILEY: J. amer. med. Assoc. **59**, 1522 (1912). — SCHLOSSMANN, H.: Z. exper. Med. **47**, 487 (1925).

⁵ RABINOVITCH, K. N.: C. r. Soc. Biol. **76**, 457 (1914). Erhöhte Werte wurden dagegen angegeben von VAN LERSTUM: Biochem. Z. **11**, 121 (1908) und von FALK u. HESKY: Z. klin. Med. **71**, 261 (1910) und von GAMMELTOFT: Skand. Arch. Physiol. **28**, 100 (1913).

⁶ MOREL, A. u. G. MOREQUAND (C. r. Soc. Biol. **75**, 643 (1913)), die das Nabelschnurblut mit dem mütterlichen Blut verglichen, fanden keinen Unterschied im Aminosäuregehalt. RABINOVITCH spricht auffälligerweise vom Blut in der A. umbilicalis als von mütterlichem Blut.

⁷ SLIKE, D. D. VAN u. G. MEYER: J. of biol. Chem. **16**, 231 (1913/14).

fanden mit der gasometrischen Methode im Nüchternzustand in den Muskeln 66, in der Leber 33, in den Nieren 40, in der Milz 70, Pankreas 66, Jejunum 76 mg% Amino-N. Nach intravenöser Injektion von verdautem Eiweiß (s. oben) stiegen diese Werte in allen Organen an; am wenigsten in den Muskeln (nicht über 75—80 mg%); in der Leber bis auf 160 mg%. Die so in den Organen retinierten Aminosäuren waren anscheinend durch Absorption gebunden. Im Laufe der nächsten Stunden ging der Amino-N-Gehalt der Organe wieder auf den Nüchternwert zurück, am raschesten in der Leber.

DELAUNEY¹ fand den Amino-N in Organen von verschiedenen Tieren zu 15—25 mg%; die höchsten Werte in Darmschleimhaut. Leber und Milz (auch im nüchternen Zustand), am wenigsten im Blut. Der Amino-N-Gehalt der Muskulatur ist von BUGLIA und COSTANTINO² studiert worden. S. auch S. 733.

Von einzelnen Aminosäuren sind aus Organen isoliert worden: aus der Milz Arginin³; aus Stierhoden: Arginin und Histidin³; aus Leber und Niere: Cystin⁴. Ob diese Aminosäuren schon in vivo vorhanden waren, oder erst post mortem durch autolytische Prozesse entstanden sind, bleibt dahingestellt.

Der Aminosäuregehalt des normalen menschlichen *Liquor cerebrospinalis* wurde von WOLPE⁵ nach der FOLINSCHEN Methode zu 1,5—2,5 mg% bestimmt. WIECHMANN⁶ fand 1,2—2,0, im Mittel 1,6 mg% (d. i. 25—37%) des Amino-N im Blutplasma.

Von den Sekreten ist in erster Linie der *Harn* auf Aminosäuren untersucht worden. Man hat in jedem normalen Harn eine kleine Menge Amino-N gefunden. Es gelten hier in qualitativer wie in quantitativer Hinsicht dieselben Vorbehalte wie im Blut, vielleicht sogar in erhöhtem Maße; der bestimmbare Amino-N ist nicht ohne weiteres mit freien Aminosäuren gleichzusetzen. Man hat sich deshalb bemüht, die Aminosäuren selbst aus normalem Harn zu isolieren und zu identifizieren. Nachdem IGNATOWSKI⁶ aus dem Urin von verschiedenen Patienten, besonders von Gichtkranken, mit der E. FISCHER-BERGELLSCHEN Naphthalinsulfochloridmethode Glykokoll isoliert hatte, haben EMBDEN und seine Mitarbeiter MARX und REESE⁶ gezeigt, daß dies auch aus normalem Harn gelingt. Die Gesamtmenge der von ihnen aus dem Tagesharn gewonnenen Reaktionsprodukte betrug 1,32—2,89 g; daraus wurde rund 500 mg reines Naphthalinsulfoglycin isoliert, entsprechend 150 mg Glykokoll oder 28 mg Glykokoll-N. EMBDEN und REESE haben auch das Vorkommen von Leucin und Tyrosin in normalem Harn wahrscheinlich gemacht. Eine ganze Reihe von anderen Untersuchern hat jedoch mit derselben Naphthalinsulfochloridmethode oder auch mit anderen Verfahren Glykokoll in normalem Harn nicht regelmäßig finden können⁷. Man hat gegen die Technik der EMBDENSCHEN Untersuchungen eingewendet, daß bei stark alkalisch-

¹ DELAUNEY, H.: C. r. Soc. Biol. **85**, 360 (1921).

² BUGLIA u. COSTANTINO: Hoppe-Seylers Z. **81**, 109, 120, 130 (1912); **82**, 439 (1912); **84**, 243 (1913). — Siehe auch W. WILSON: J. of biol. Chem. **17**, 385 (1914).

³ GULEWITSCH u. JOCHELSOHN: Hoppe-Seylers Z. **30**, 533 (1900). — MORINAKU, K. Ebenda **124**, 259 (1923).

⁴ SCHERER: Jber. Chem. 1857. DRECHSEL, E.: Arch. Anat. u. Physiol. **1891**, 243. — CLOETTA: Ann. Chem. **99**, 289 (1856).

⁵ WOLPE, G.: Münch. med. Wschr. **71**, 363 (1924). — WIECHMANN, E. u. M. DOMINICK Dtsch. Arch. klin. Med. **153**, 1 (1926).

⁶ IGNATOWSKI, A.: Hoppe-Seylers Z. **42**, 371 (1904). EMBDEN, G. u. REESE: Hofmeisters Beitr. **7**, 411 (1905). — EMBDEN, G. u. MARX: Ebenda **11**, 308 (1908).

⁷ FORSSNER, G.: Hoppe-Seylers Z. **47**, 15 (1906). — WOHLGEMUTH, J. u. C. NEUBERG Med. Klin. **2**, 227 (1906). — ABDERHALDEN, E. u. SCHITTENHELM: Hoppe-Seylers Z. **47**, 339 (1906). — RIETSCHEL, H. u. L. LANGSTEIN: Biochem. Z. **1**, 75 (1906). — SAMUELY: Hoppe-Seyler Z. **47**, 376 (1906). — MALEATTI: Ebenda **61**, 499 (1909). — OEHLEK: Biochem. Z. **21**, 48 (1909). — BÜRGER u. SCHWERINGER: Arch. f. exper. Path. **74**, 353 (1913).

Reaktion gearbeitet wurde, wobei Glykokoll aus anderen Verbindungen abgespalten werden konnte. BÜRGER und SCHWERINER, die bei gewöhnlicher Nahrung aus normalem Harn ebenfalls kein Glykokoll erhielten, fanden es nach reichlicher Eiweißnahrung und folgender starker Flüssigkeitszufuhr. Das obligate Vorkommen von diesem Glykokoll im normalen Harn erscheint danach noch nicht völlig gesichert. ENGELAND¹ hat im normalen menschliche Harn *Alanin* und *Histidin* gefunden.

Auf jeden Fall ist daran festzuhalten, daß der mit den gebräuchlichen Methoden bestimmbare „Amino-N“ des normalen Harnes zu einem großen Teile nicht auf freien Aminosäuren, sondern auf peptidartige Substanzen zu beziehen ist (s. unten). Daß er auch freie Aminosäuren in sich begreift, ist aber in hohem Maße wahrscheinlich, dafür spricht auch die Zunahme des Harn-Amino-N nach Zufuhr von Eiweiß und besonders von freien Aminosäuren.

Es ist in hohem Maße bemerkenswert, wenn der Organismus ein so wertvolles Material wie die Eiweißbausteine dauernd durch den Harn verlorengehen läßt und so verschleudert, während er sich gegen den Verlust anderer für ihn nutzbarer Stoffe, so des Traubenzuckers und der Milchsäure, durch besondere Einrichtungen (Nierenschwelle) wirkungsvoll schützt. SCHMITZ und SIWON² weisen jedoch darauf hin, daß die Aminosäuren immerhin in relativ viel geringerem Ausmaße in den Urin übergehen als etwa der Harnstoff; während der Amino-N des Blutes etwa $\frac{1}{3}$ des Nichteiweiß-N beträgt, macht er im Harn nur wenige Prozent des Gesamt-N aus. Die Niere verhält sich also den Aminosäuren gegenüber doch ähnlich wie gegen den Traubenzucker; nur arbeitet die Schwelle nicht, wie bei diesem, quantitativ. Es ist wahrscheinlich, daß die Durchgängigkeit der Niere für die verschiedenen Aminosäuren nicht gleich ist; dafür sprechen gewisse pathologische Erfahrungen, vor allem die Tatsache, daß immer nur bestimmte Aminosäuren in größeren Mengen aus dem Urin von Kranken isoliert werden konnten.

Für die *Höhe der Amino-N-Ausscheidung* im normalen Harn sind von verschiedenen Autoren ziemlich verschiedene Werte angegeben worden. Da sich eine Abhängigkeit von der totalen N-Ausscheidung ergab, so wurde sie meist in Prozent des Gesamt-N ausgedrückt. YOSHIDA fand 0,5% des Gesamt-N, HENRIQUES ca. 2%, MASUDA 1,9–4,8% (entspr. 110–540 mg pro Tag), ERBEN 0,7 bis 1,2% (180–210 mg), LÖFFLER 1,6%; GALAMBOS und TAUSZ 5,4%, LABBÉ und BITH 0,5–3,5% (50–350 mg), ZANDRÉN 1,6–2,2% (266–403 mg); GOTTSCHALK und NONNENBRUCH 1,5–2,2% (366–420 mg), GOEBEL (bei älteren Kindern) durchschnittlich 1,85% des Gesamt-N³. Diesen mit der Formelmethode gewonnenen Ergebnissen schließen sich die mit dem gasometrischen Verfahren von VAN SLYKE³ gefundenen Werte von 1,80–3,52% an; ferner die mit der FOLINSCHEN colorimetrischen Methode von SCHMITZ und SIWON² ermittelten Zahlen von etwa 1,8% des Total-N (durchschnittlich 220 mg pro Tag). Die Unterschiede sind nur zum Teil durch die verschiedene Methodik zu erklären, zum Teil auf die Verschiedenheit der physiologischen Bedingungen, unter denen untersucht wurde. Bei verschiedenen Tierarten finden sich ebenfalls Differenzen. So fand HENRIQUES³ beim

¹ ENGELAND: Hoppe-Seylers Z. **57**, 49 (1908). — Siehe auch J. HEFTER: Ebenda **145**, 290 (1925).

² SCHMITZ u. P. SIWON: Biochem. Z. **160**, 1 (1925).

³ YOSHIDA: Biochem. Z. **23**, 239 (1909). — HENRIQUES, V.: Hoppe-Seylers Z. **60**, 1 (1909). — MASUDA: Z. exper. Path. u. Ther. **8**, 629 (1910/11). — ERBEN, F.: Prag. med. Woch. **37**, 427 (1922). — LÖFFLER: Z. klin. Med. **78**, 483 (1913). — GALAMBOS u. TAUSZ: Ebenda **77**, 14 (1913). — LABBÉ u. BITH: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **29**, 510 (1913). — ZANDRÉN: Z. klin. Med. **94**, 101 (1922). — GOTTSCHALK, A. G. u. W. NONNENBRUCH: Arch. f. exper. Path. **99**, 300 (1923). — GOEBEL, F.: Z. Kinderheilk. **34**, 94 (1923). — SLYKE, D. D. u. S. J. et al. J. of biol. Chem. **16**, 125 (1913/14). — SCHMITZ u. P. SIWON: Biochem. Z. **160**, 1 (1925).

Ziegenbock sehr viel weniger Amino-N als beim Menschen (0,23–0,58% des Gesamt-N).

Die Abhängigkeit der Amino-N-Ausscheidung vom Total-N war schon den älteren Autoren bekannt. HENRIQUES¹ hat, zunächst beim Hund, den Einfluß verschiedener Ernährungsformen in längeren Perioden untersucht:

	Ges.-N in g	Aminosäuren-N	
		in mg	in % d. Ges.-N
Weizenbrot	1,989	31	1,5
Fleisch	12,541	109	0,87
Glutenbrot	4,520	49	1,1
N-freies Futter	0,587	18	3,1

Auf Grund dieser Ergebnisse hat er zwei Regeln für die Amino-N-Ausscheidung aufgestellt:

1. Die absolute Menge des Aminosäuren-N steigt und fällt mit dem Total-N.
2. Der prozentische Anteil des Aminosäuren-N am Gesamt-N nimmt dagegen mit steigendem Gesamt-N ab.

SEUFFERT, ITO und YOKOHAMA² haben beim Hund dagegen einen fast völligen Parallelismus von Amino-N und Total-N gefunden; die Amino-N-Ausscheidung betrug immer etwa 1% des Gesamt-N, sowohl bei N-armen calorienreiche Futter wie auch nach Zulage von Eiweiß oder von Aminosäurengemisch.

Beim Menschen haben FOLIN und BERGLUND³ die Schwankungen des Amino-N bei Zufuhr von Eiweiß oder Aminosäuren verfolgt; sie fanden im Harn (wie im Blut) eine erhebliche Zunahme des Amino-N (s. S. 678 u. 714). Auch RAHIER und REGNIER⁴ haben — ebenfalls mit der colorimetrischen Methode — als Folge einer Eiweißmahlzeit nach einer vorübergehenden Senkung eine Zunahme der Amino-N-Ausscheidung beobachtet, z. B. nüchtern 6,66% (des Ges.-N) = 3,2 mg pro Stunde; 1. Stunde: 6,66% = 8,1 mg; 2. Stunde: 5,00% = 7,00 mg; 3. Stunde: 7,14% = 4,28 mg; 4. Stunde: 5,10% = 7,91 mg; 5. Stunde: 5,71% = 5,71 mg. NONNENBRUCH und GOTTSCHALK haben darauf hingewiesen, daß für die alimentäre Amino-N-Ausscheidung auch die Art der Ernährung in der *Fastenperiode* von wesentlicher Bedeutung ist. Hatten die Versuchspersonen längere Zeit vorher nur ein Minimum an Eiweiß erhalten, so konnten bis zu 100 g Casein zugeführt werden, ohne daß der Amino-N des Harnes anstieg. Man muß annehmen, daß unter diesen Bedingungen die nach Aminosäuren hungrigen Gewebe das dargebotene Material gierig an sich reißen. Auch die Art des zugeführten Eiweißkörpers ist von Einfluß. So fanden SCHMITZ und SIWON⁵ nach Weizenprotein einen viel stärkeren Aminosäurenverlust als nach anderen Eiweißkörpern: pro Gramm Casein, Kabeljaufleisch, Materna oder Erbseneiweiß-N erhielten sie eine Steigerung der Amino-N-Ausscheidung um 6,1–8,1 mg N; pro Gramm Weizenprotein-N eine Steigerung um 13,7 mg; das Weizenprotein bewirkte ferner als einziges Eiweiß auch eine Vermehrung des prozentischen Anteils des Amino-N am Gesamt-N. Es ist daran zu denken, daß dieses Ergebnis mit dem großen Reichtum des Weizenproteins an Glutaminsäure zusammenhängt, die eine starke Ausscheidung dieses für den Bedarf des Tierkörpers überschüssig zugeführten Bausteins verständlich machen würde. Es ist jedoch nicht festgestellt, ob tatsächlich Glutaminsäure im Harn ausgeschieden wurde. Ein ähnlicher Versuch

¹ HENRIQUES, V.: Zitiert auf S. 681.

² SEUFFERT, ITO u. YOKOHAMA: Biochem. Z. **156**, 255 (1925).

³ FOLIN, O. u. H. BERGLUND: J. of biol. Chem. **51**, 395 (1922).

⁴ RAHIER u. REGNIER: C. r. Soc. Biol. **88**, 983 (1923).

⁵ SCHMITZ u. P. SIWON: Zitiert auf S. 681.

von HENRIQUES am Hunde hat (Gliadinzufuhr) keine Steigerung der Aminosäureausscheidung ergeben. Siehe auch unter IV Transport der Eiweißbausteine in die Gewebe, S. 710.

Die Ausscheidung des Amino-N im Hunger ist von manchen Untersuchern einmal gefunden worden¹. BRÜSCH¹ fand beim Hungerkünstler Succi einen erhöhten Wert (im Verhältnis zum Gesamt-N).

Bei eiweißreicher Kost erhob FREY² den recht hohen Wert von 5,3% des Total-N. ROBISON² fand 1,1–4,5%. KRAUSS², der im Zustand des *Eiweißmangels* untersuchte, fand sogar 5,8–10,7% des Total-N (entspr. 133–252 mg pro Tag oder 1,9–3,6 mg pro Tag und Kilogramm). Danach würden aus dem *endogenen* Stoffwechsel relativ mehr Aminosäuren in den Harn übertreten als aus dem Nahrungsprotein. Auf Grund dieser Feststellung erscheint die zweite von HENRIQUES aufgestellte Regel (s. oben S. 682) ohne weiteres verständlich.

Wie der Einfluß der Eiweißzufuhr zeigt, schwankt die Amino-N-Ausscheidung im allgemeinen gleichsinnig mit dem Amino-N-Gehalt des Blutes. Ein zweiter Faktor, der die Aminosäureausscheidung beeinflußt, ist nach den Untersuchungen von GOEBEL³ sowie von SCHMITZ und SIWON³ die *Diuresis*. Es besteht ein Parallelismus zwischen Harnmenge und Aminosäureausscheidung. So konnte durch ausgiebige Wasserzufuhr (1250 ccm) die stündliche Amino-N-Ausscheidung von 10 auf 75 mg getrieben werden; in gleicher Richtung wirkten Theocin. Kochsalz war ohne Einfluß. Die steigernde Wirkung der Diuresis erstreckt sich auch auf den exogenen Anteil der Aminosäuren (GOEBEL). Aus dieser Abhängigkeit von der Wasserausscheidung erklärt sich, warum – im Gegensatz zu allen anderen Harnbestandteilen mit Ausnahme des Kreatins und des Inosits – die Größe der prozentischen Aminosäureausscheidung eine bessere Konstanz zeigt als die der absoluten.

Die höhere Aminosäureausscheidung des normalen *Säuglings* wird von GOEBEL und v. BERNUTH auf die relativ größere Flüssigkeitsaufnahme resp. Harnmenge zurückgeführt. Denn das *Blut* der Säuglinge enthält nicht mehr Aminosäuren als das der Erwachsenen, eher etwas weniger⁴.

Aus *Schweiß* konnten EMBDEN und TACHAU⁵ mittels der Naphthalinsulfomethode *Serin* isolieren.

Auch in der *Milch* sind Aminosäuren vorhanden. In der Kuhmilch wurde ihre Menge mit dem VAN SLYKESchen Verfahren zu 4,03–4,5 mg% N bestimmt, in der Frauenmilch zu 3,0–8,9 mg%⁶. Aus Kuhmilch hat HIRAKATA *Lysin*, *Arginin* und *Histidin* rein dargestellt, die Anwesenheit von Monoaminosäuren wahrscheinlich gemacht⁷; *Leucin* ist schon im Jahre 1859 von HOPPE aus geronnener Kuhmilch gewonnen worden⁷.

Pathologische Hyperaminacidosen⁸.

Steigerungen des Aminosäuregehaltes der Organe, der Säfte oder der Ausscheidungen kommen unter ganz verschiedenartigen pathologischen Verhältnissen vor.

¹ SIGNORELLI, E.: Biochem. Z. **41**, 482 (1912). — BRÜSCH, TH.: Z. f. exper. Path. **1**, 148 (1905). — BRÜSCH, TH. u. R. HIRSCH: Ebenda **4**, 947 (1907). — FRANCESCO: Sperimentale **68**, 137 (1914).

² FREY, W.: Z. klin. Med. **72**, 383 (1911). — ROBISON, R.: Biochemie J. **16**, 131 (1922). — KRAUSS, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 27 (1926).

³ GOEBEL, F.: Z. Kinderheilk. **34**, 94 (1922). — SCHMITZ u. SIWON: Biochem. Z. **160**, 1 (1925).

⁴ GOEBEL u. v. BERNUTH: Biochem. Z. **146**, 336 (1924). — Siehe auch HOPPEL u. MONTAGNY: Amer. J. Dis. Childr. **21**, 64 (1924).

⁵ EMBDEN, G. u. H. TACHAU: Biochem. Z. **28**, 230 (1910).

⁶ DENIS u. MINOT: J. of biol. Chem. **37**, 361 (1919). — DENIS, W., F. B. TALBOT u. A. S. MINOT: Ebenda **39**, 47 (1919).

⁷ HIRAKATA, Y.: J. of biol. Chem. **51**, 164 (1921). — HOPPE, F.: Virchows Arch. **17**, 434 (1859).

⁸ S. u. A. GOTTIN, RAHIER u. REGNIER: Arch. des Mal. Appr. digest **17**, 961 (1927).

Die *Cystindiatheze*, bei der lange Zeit hindurch erhebliche Mengen von Cystin, in manchen Fällen aber auch von anderen Aminosäuren mit dem Harn ausgeschieden werden, wird — eben wegen des starken Hervortretens der Störung des Cystinstoffwechsels — weiter unten beim Schwefelstoffwechsel abgehandelt.

An dieser Stelle soll zunächst die Hyperaminacidose bei den schweren Leberdegenerationen besprochen werden, im Anschluß daran die Vermehrung der Aminosäuren bei anderen krankhaften Zuständen.

Hyperaminacidose bei schweren Leberdegenerationen¹.

Vor etwa 70 Jahren entdeckten FRERICHS und seine Schüler² bei akuter *Leberatrophie* im Harn die beiden Aminosäuren Leucin und Tyrosin, die bis dahin nur als Produkte der pankreatischen Verdauung und der bakteriellen Eiweißzersetzung bekannt gewesen waren. Tyrosin fanden sie bis zu 1,5 g pro Tag. Diese Beobachtung machte sofort das größte Aufsehen. Sie ist bald von zahlreichen anderen Autoren bestätigt worden. UMBER hat als eine weitere Aminosäure im Harn der genannten Krankheit das Cystin aufgefunden. Seitdem man Aminosäuren, wenn auch in bescheidener Menge, auch im normalen Harn aufgefunden hat, wurde die quantitative Bestimmung des Aminosäuren-N im Harn dieser Kranken bedeutungsvoll. Man konnte in der Tat eine Steigerung des Amino-N feststellen. So fanden STADIE und VAN SLYKE³ mit dem gasometrischen Verfahren 4,3–16,0% des Gesamt-N als Amino-N (normal ca. 2%). EPPINGER³ fand in 2 Fällen bei fast völligem Hunger pro Tag 1420 resp. 1860 mg Aminosäuren-N, entspr. 16,3 resp. 20,0% des Gesamt-N (in einem gesunden Vergleichsfall 142 mg, entspr. 4,3% des Gesamt-N); UMBER³ fand in seinen Fällen vor dem Tode 25,7%, 27,4%, 28,4%, in einem Falle sogar 80% des Total-N als Amino-N; auch in einem später geheilten Fall bis zu 25,8%.

NEUBERG und RICHTER⁴ haben als erste bei akuter *Leberatrophie* Aminosäuren auch aus dem Blut isoliert, und zwar in außerordentlich großer Menge. Es gelang ihnen bei einem Kranken aus 345 ccm Blut 1,102 g Leucin, 0,787 g Tyrosin (dieses krystallisierte beim Stehen des Serums von selbst aus) und 0,240 g Lysin darzustellen. Die Berechnung ergibt, daß diese Mengen allein einen Gehalte von 65,1 mg Amino-N entsprechen; dabei versteht sich, daß bei der Isolierung Verluste unvermeidlich sind und das höchstwahrscheinlich auch andere Aminosäuren zugegen waren. Auch FEIGL und LUCE⁵ konnten im Blut solcher Kranker Aminosäuren in erheblicher Menge nachweisen. In einem Fall konnten sie aus 300 ccm 640 mg Tyrosin und 1050 mg Serum Leucin darstellen, aus 300 ccm Serum erhielten sie ferner 465 mg Glykokoll; Tryptophan wurde mittels der Bromreaktion und der Glyoxylsäureprobe nachgewiesen, Cystin durch die Schwefelbleiprobe wahrscheinlich gemacht. Der Rest-N des Gesamtblutes erreichte in

¹ WEINTRAUD, W.: Krankheiten der Leber in v. Noordens Handb. d. Path. d. Stoffwechsels, 2. Aufl., 1, 741 (1906). — EPPINGER, H.: Kraus-Brugschs Spez. Path. u. Ther. inn. Krankheiten 6, 2. Hälfte, 239 (1923). — GOTTSCHALK, A.: Anomalien des Eiweißabbaues in C. Oppenheimers Handb. d. Biochemie, 2. Aufl., 8, 859 (1925).

² FRERICHS, F. TH. u. G. STÄDELER: Arch. Anat. u. Physiol. (1856), 47. — FRERICHS, F. TH.: Klinik der Leberkrankheiten 1, 202 (1858). — SCHULTZEN u. RIESS: Alte Charité Ann. 15, 1 (1869). — RIESS: Phosphorvergiftung und Leberatrophie in Eulenburgs Realenzyklopädie, 3. Aufl.

³ STADIE u. VAN SLYKE: Arch. int. Med. 25, 693 (1920). — EPPINGER, H.: in Kraus-Brugschs Spez. Path. u. Ther. inn. Krankh. 6, II, 249 (1923). — UMBER, F.: in Mohr-Stahelins Handb. d. inn. Med., 2. Aufl., 3, 2. Teil, 84 (1926).

⁴ NEUBERG, C. u. P. FR. RICHTER: Dtsch. med. Wschr. 30, 499 (1904).

⁵ FEIGL, J. u. H. LUCE: Biochem. Z. 79, 162 (1917); 86, 48 (1918). — STADIE, W. C. u. VAN SLYKE: Zitiert unter ³.

hiesem Fall den Wert von 256 mg%, wovon 175 mg% auf Amino-N trafen (Rest-N minus Harnstoff-N, Harnsäure-N, Kreatinin-N und Kreatin-N), daraus errechnet sich eine Quantität von rund 10 g Aminosäuren pro Liter Blut, d. i. ca. 50 g Aminosäuren in der gesamten Blutmenge. In drei anderen Fällen errechneten sich Mengen von ca. 30, resp. 20 g. Von Interesse ist, daß das Serum hier relativ mehr (um 20%) Amino-N enthält als das Gesamtblut. STADIE u. VAN SLYKE bestimmten 14—26,3 mg Amino-N im Blut.

Steigerungen des Amino-N im Blute wurden ferner gefunden von ROWSTREE, MARSHALL und CHESNEY¹, SCHWERINER¹, UMBER¹ sowie von v. FALKENHAUSEN¹, doch waren diese Vermehrungen nicht sehr beträchtlich (v. FALKENHAUSEN: 11,28 mg%, 13,80 mg%, 11,66 mg%; UMBER: 9,8 mg%).

Es scheint jedoch, daß die Vermehrung der Aminosäuren in Urin und Blut durchaus kein obligater Befund bei der akuten Leberatrophie ist. Es sind zahlreiche Fälle der Krankheit mitgeteilt worden, in denen die Isolierung von Leucin und Tyrosin aus dem Harn nicht gelang. SCHUMM und PAPENDIECK² haben mit Recht betont, daß der mikroskopische Befund von leucinähnlichen Kugeln oder tyrosinähnlichen Nadeln in frischen oder eingeeengten Harnen, evtl. nach Reinigung des Harns durch Fällung mit Bleizucker und Bleiessig (Methode FRERICHs-STÄDELER), keineswegs ein verlässliches Kriterium für die Gegenwart dieser Aminosäuren bildet. Verwechslungen mit anderen schwer löslichen Substanzen (Lipoiden, Ammoniumurat, Bilirubinkristallen, Harnsäure) sind wahrscheinlich öfters vorgekommen. SCHUMM und PAPENDIECK haben aus Urinen von 6 Kranken mit Leberatrophie nur in einem einzigen Falle Nadeln erhalten, die sich wie Tyrosin verhielten, die LIPPICHSche Methode (Isolierung als Uraminosäure) gab in 2 von 7 Fällen ein positives Resultat.

Auch die Vermehrung der Aminosäuren im Blut dürfte kein wirklich obligates Zeichen der akuten Leberatrophie sein. WOLFE³ hat in 2 Fällen mit dem FOLINschen Verfahren nur 7,7 resp. 7,8 mg% Aminosäuren-N gefunden, also normale Werte; in einem dritten, nicht veröffentlichten allerdings 14 mg%. Sicher ist, daß so bedeutende Mengen von Aminosäuren, wie sie NEUBERG und RICHTER gefunden haben, selten sein müssen, denn die quantitative Bestimmung des Amino-N mit modernen Methoden hat in der Regel nur recht bescheidene Erhöhungen ergeben (s. oben). Einen wesentlichen Einfluß hat offenbar der Zeitpunkt der Untersuchung, also das Stadium der Krankheit, wie aus den fortlaufenden Bestimmungen von FEIGL und LUCE hervorgeht.

Die überraschende Entdeckung FRERICHs¹ ließ sofort die Frage aufwerfen, wie das Vorkommen von Leucin und Tyrosin bei der akuten Leberatrophie zu erklären sei. Daß die beiden Aminosäuren in der erkrankten Leber entstehen, schien daraus hervorzugehen, daß sie post mortem in diesem Organ leicht nachweisbar waren, schon durch einfache mikroskopische Untersuchung. Weiter wurde festgestellt, daß beide Substanzen von Gesunden in Harnstoff umgewandelt werden. Da FRERICHs, SCHULTZEN und RIESS bei akuter Leberatrophie endlich eine außerordentlich niedrige Harnstoffausscheidung beobachteten, so kamen sie zu der Vorstellung, Leucin und Tyrosin werden unter physiologischen Verhältnissen im Stoffwechsel gebildet und in der Leber weiter in Harnstoff verwandelt; bei schwerer Erkrankung des Organs ist die Harnstoffbildung in ihm gestört.

¹ ROWSTREE, MARSHALL u. CHESNEY: Trans. Assoc. amer. Physicians **29**, 586 (1914).
SCHWERINER, F.: Z. exper. Path. u. Ther. **21**, 129 (1920). — UMBER, F.: in Bergmann-Stadie's Handb. d. inn. Med., 2. Aufl., **3**, **11**, 84 (1926). — v. FALKENHAUSEN: Arch. f. exper. Path. **103**, 322 (1924).

² SCHUMM, O. u. A. PAPENDIECK: Hoppe-Seylers Z. **121**, 1 (1922). — Siehe auch F. FEIGL: Klin. Wschr. **1**, 1158 (1922).

³ WOLFE, G.: Münch. med. Wschr. **71**, 363 (1924).

und seine Vorstufen treten infolgedessen unverändert in den Harn über. Ihr Erscheinen bedeutet also eine Hemmung der normalen Harnstoffbildung.

Diese Auffassung ist nicht ohne Widerspruch geblieben. Die späteren Autoren haben keine so starke Harnstoffverminderung mehr gefunden, obwohl ihnen bessere Bestimmungsmethoden zur Verfügung standen. In manchen Fällen wurden allerdings niedrige absolute Harnstoffwerte gefunden; sie gingen aber mit einer starken Verminderung auch der Gesamt-N-Ausscheidung einher, muß also auf den meist bestehenden Hungerzustand und auf Nierenschädigung bezogen werden. Eine relative Harnstoffverminderung, wie sie in zahlreichen Fällen festgestellt wurde, entbehrt auch der Beweiskraft; wir wissen heute, daß bei niedriger Gesamt-N-Ausscheidung, wie im Hungerzustand, der prozentische Anteil des Harnstoffs am Total-N verhältnismäßig klein ist, weil die Endprodukte des endogenen Stoffwechsels, wie Harnsäure und Kreatinin, relativ vermehrt sind. Weiter hat sich ergeben, daß der relativen Harnstoffverminderung so gut wie immer eine relative und absolute Vermehrung des Ammoniaks entspricht. Diese Ammoniaksteigerung ist aber jedenfalls zum Teil auf eine Säuerung des Organismus zurückzuführen; ob bei ihr auch eine Störung der Harnstoffbildung am Ammoniak mitspielt, ist eine andere weiter unten zu erörternde Frage.

Man hat sich bemüht, die Bedeutung eines Ausfalls der Leberfunktion für das Auftreten von Aminosäuren in Harn und Blut durch experimentelle Leberausschaltung zu klären. FISCHLER¹ fand bei Hunden mit Eckscher Fistel — d. h. die Leber bekanntlich nicht wirklich ausschaltet, sondern nur umschaltet — den Aminosäuregehalt des Harnes nur wenig höher als bei den Kontrolltieren; auch wenn bei den Eck-Tieren der Ductus choledochus unterbunden und durchschnitten wurde, und dann im Gefolge eine schwere Schädigung der Leber eintrat, wurden trotz hohen N-Umsatzes nur wenig Aminosäuren ausgeschieden (BERNAY). Demgegenüber stehen aber die Versuchsergebnisse von MANN und MAGATH², die nach wirklich totaler Entfernung der Leber ein starkes Absinken des Blutharnstoffs und einen Anstieg des Blut-Amino-N feststellten³. Mit diesem Befund ist der FRERICHSschen Lehre eine neue sichere Grundlage geschaffen worden.

In eine ganz neue Beleuchtung rückte der Befund von Aminosäuren in Leber, Blut und Harn bei akuter Leberatrophie durch die Entdeckung der Autolyse (s. diese). Schon SALKOWSKI⁴ hatte darauf hingewiesen, daß bei der Autodigestion der Leber dieselben Produkte (Leucin, Tyrosin) gebildet werden, die man bei der akuten Leberatrophie in Harn, Blut und auch in der Leber selbst kennengelernt hatte. M. JACOBY⁴ deutete diesen Befund so, daß bei der akuten Atrophie — und ebenso bei der Phosphorvergiftung — in der Leber *intra vitam* Vorgänge ablaufen, die denen der Autolyse sehr ähnlich oder mit ihnen identisch sind. Daß die autolytischen Fermente hier schon während des Lebens in starker Maße wirksam sind, ergibt sich aus den chemischen Befunden in der nach dem Tode entnommenen Leber. Besonders G. HOPPE-SEYLER⁵ hat eine Reihe von solchen Untersuchungen ausgeführt. Er fand ein starkes Absinken des nie-

¹ FISCHLER, F.: *Physiol. u. Path. d. Leber*, 2. Aufl., S. 128f. Berlin 1925.

² MANN u. MAGATH S. ASHER-SPIRO: *Erg. Physiol.*, **23**, I. 212 (1924).

³ Bei Ganssen mit ausgeschalteter Leber hat schon WEHRLE [*Biochem. Z.* **34**, 233 (1911)] eine Zunahme der Aminosäuren im Harn gefunden.

⁴ SALKOWSKI, E.: *Z. klin. Med.* **17**, Suppl., 77 (1891). — JACOBY, M.: *Hoppe-Seylers Z.* **30**, 149 (1900).

⁵ HOPPE-SEYLER, G.: *Hoppe-Seylers Z.* **116**, 67 (1921); **130**, 217 (1923). — TAYLOR, Ebenda **34**, 580 (1902). — STADIE, W. u. D. D. VAN SLYKE: *Arch. int. Med.* **25**, 693 (1920). — WELLS, G.: *J. of exper. Med.* **9**, 627 (1907). — *J. of biol. Chem.* **5**, 129 (1908). — Siehe auch Y. MIKAWA: *Biochem. Z.* **146**, 545 (1924).

koagulablen Stickstoffs bis auf 78,9 g (Normalwert etwa 218 g). TAYLOR¹ konnte aus der degenerierten Leber Leucin und Asparaginsäure isolieren. STADIE und VAN SLAYKE¹ fanden den Eiweißgehalt herabgesetzt (14,9% anstatt 20%), den Amino-N auf das 3fache erhöht (134 mg%), die absolute Menge des Amino-N für das ganze 1 kg schwere Organ ließ sich danach auf 23–14 g schätzen. WELLS¹ konnte aus der 700 g schweren Leber eines Falles neben kleinen Mengen von Peptonen 8,76 g Amino- und Diaminosäuren isolieren.

Diese Befunde führen weiter zu dem Schluß, daß die in Blut und Harn in vermehrter Menge auftretenden Aminosäuren aus dem autolytischen Zerfall der erkrankten Leber stammen. Fraglich ist jedoch, ob diese Quelle die *einzige* ist. RICHTER und NEUBERG kommen auf Grund ihrer Bestimmungen zu dem Ergebnis, daß das zerfallende Lebereiweiß in ihrem Falle nicht ausreichte, um die großen Mengen isolierter Aminosäuren zu erklären. Sie nehmen deshalb einen gesteigerten autolytischen Zerfall auch in anderen Organen, besonders in den Muskeln, an. Auch die von WELLS (s. oben) aus der atrophischen Leber isolierte Aminosäurenmenge ist so groß, daß sie kaum aus dem zerfallenen Lebergewebe allein abgeleitet werden kann. Auch hier drängt sich der Gedanke auf, daß Aminosäuren, die in anderen Organen gebildet und der Leber zum Zwecke des weiteren Abbaues zugeführt wurden, hier infolge der Erkrankung unverändert liegen bleiben. Für die Annahme einer gesteigerten Autolyse auch in anderen Organen bietet die histologische Untersuchung keine genügenden Unterlagen.

Im Gegensatz zur Lehre FRERICHS², der das Erscheinen von Leucin und Tyrosin allein auf eine Abbauehemmung zurückgeführt hatte, konnte man jetzt auf Grund der gesteigerten autolytischen Vorgänge eine vermehrte Produktion von Aminosäuren als Ursache annehmen. Das war um so eher möglich, als man inzwischen erkannt hatte, daß das Zerstörungsvermögen auch des gesunden Organismus gegenüber eingebrachten Aminosäuren keineswegs unbegrenzt ist, sondern daß ein nicht unerheblicher Teil unverändert wieder ausgeschieden wird.

Diese Annahme einer gesteigerten Bildung allein reicht jedoch nicht zur Erklärung aus. Die Gesamt-N-Ausscheidung bei der akuten Leberatrophie ist keineswegs besonders hoch; in manchen Fällen wurde sie zwar etwas vermehrt gefunden, in anderen aber sogar außerordentlich niedrig. So gibt UMBER² Tagesausscheidungen an, die zwischen 3,6 und 0,2(!) g schwanken.

Es ist klar, daß hier Retentionen im Blut und in den Geweben mitspielen. Erst eine systematische Untersuchung sämtlicher Organe kann im Verein mit fortlaufenden Harn- und Blutuntersuchungen während des Lebens über die quantitativen Verhältnisse des Eiweißstoffwechsels solcher Kranker Aufschluß bringen; die Schwierigkeit liegt dabei vor allem darin, daß ein quantitatives Sammeln des Urins bei den meist bewußtlosen, oft erregten Kranken kaum möglich ist. Daß es sich nicht um eine einfache Überproduktion von Aminosäuren handeln kann, ergibt sich daraus, daß bei exzessiver Fleischkost der Organismus sehr viel höhere Eiweißmengen, d. h. Aminosäuremengen verarbeitet, ohne daß dabei jemals Leucin oder Tyrosin aus dem Harn auskristallisieren. Das Auftreten der Oxyphenylmilchsäure bei der Leberatrophie bietet einen weiteren Hinweis darauf, daß der Aminosäurenabbau nicht in physiologischen Bahnen verläuft.

Nimmt man alle Beobachtungen zusammen, so kommt man zu der Anschauung, daß eine Kombination von wenigstens zwei ursächlichen Momenten vorliegt: eine gesteigerte Bildung durch autolytischen Gewebszerfall³ und ein

¹ Zitiert auf S. 686.

² UMBER, F.: Zitiert auf S. 685.

³ Dieser drückt sich auch in der Erhöhung der endogenen Harnsäure aus. ULLMANN Z. exper. Med. 38, 67 (1923) fand Tageswerte bis zu 2,09 g.

gestörter Abbau — vermutlich eine gestörte Desaminierung — durch die schwere Erkrankung des für den Aminosäurenabbau wichtigsten Organes, der Leber. Dazu kommt vielleicht noch eine Störung der Eiweißsynthese (UMBER). Eine solche Kombination mehrerer Ursachen macht auch das so verschiedene Verhalten der einzelnen Fälle bezüglich der Aminosäurenanhäufung im Blut und ihrer Ausscheidung im Harn verständlich: wenn das Abbauvermögen der Leber noch einigermaßen ausreicht, so wird trotz der starken autolytischen Vorgänge eine Zunahme der Aminosäuren nicht zustande kommen.

Ganz ähnlich wie bei der akuten Leberatrophie liegen die Verhältnisse bei der akuten *Phosphorvergiftung*. A. FRÄNKEL¹ war der erste, der dabei Leucin und Tyrosin im Harn auffand; BAUMANN¹ und andere Autoren haben den Befund bestätigt. ERBEN¹ fand den Amino-N im Harn auf 6,7% des Gesamt-N (1200 mg) gesteigert. Die Phosphorvergiftung bietet auch die Möglichkeit der experimentellen Untersuchung beim Tier: Beim phosphorvergifteten Tier hat man außer Leucin und Tyrosin auch Glykokoll, Alanin, Phenylalanin und Arginin² sowie Cystin³ (oder eine ihm ähnliche Substanz) im Harn gefunden. Die Annahme von BERGELL und BLUMENTHAL⁴, der Harnbefund bei Leberatrophie und bei Phosphorvergiftung unterscheide sich prinzipiell darin, daß bei jener nur Leucin und Tyrosin, bei dieser auch kleinere Moleküle, besonders Glykokoll, ausgeschieden würden, ist nach den neueren Befunden bei der Leberatrophie nicht haltbar. Die quantitative Bestimmung des Amino-N im Harn der Versuchstiere ergab ebenfalls Steigerungen: so fand FREY⁵ beim Kaninchen 43% des Total-N als Amino-N. SIGNORELLI⁵ beim Hund 3,66% (Kontrollwerte 1,09–1,30%). Auch im Blut wurden erhöhte Amino-N-Werte gefunden. BANG⁶ fand beim Phosphorvergifteten Kaninchen 62 mg% „Aminosäuren-N“ (richtiger „Residual-N“). FREY und LUCE⁶ fanden bei einem P-vergifteten Hund nach Glykokollfütterung 180 mg% „Amino-N“.

In der *Leber* von Phosphorhunden hat SOTNITSCHESKI⁷ Leucin und Tyrosin nachgewiesen. DESQUEYROUX fand Zunahme des Amino-N in der Leber, aber auch in Niere und Muskel. WAKEMAN⁷ hat festgestellt, daß die Leber in ihrem N-Gehalt stark abnimmt und daß das Organ vor allem an den basischen Eiweißbausteinen (Arginin, Lysin, Histidin) verarmt. Es mag dabei vorläufig dahingestellt bleiben, ob die basischen Bausteine aus dem Gewebeeiweiß bevorzugt herausgebrochen werden, ob gerade stärker basische Eiweißkörper, etwa die Kerne, am stärksten zerfallen, oder ob von den beim Zerfall frei gewordenen Bausteinen gerade die basischen am raschesten abtransportiert werden. Weniger als der N-Gehalt geht der S-Gehalt zurück, noch weniger der P-Gehalt. J. WOHLGEMUTH folgert daraus, daß das Kerneiweiß länger Widerstand leistet als das Protein.

¹ FRÄNKEL, A.: Berl. klin. Wschr. **1878**, Nr 19. — BAUMANN, E.: Hoppe-Seylers **6**, 192 (1882). — ERBEN, F.: Prag. med. Wschr. **37**, 427 (1912).

² ABDERHALDEN, E. u. P. BERGELL: Hoppe-Seylers Z. **39**, 464 (1903). — ABDERHALDEN, E. u. L. F. BARKER: Ebenda **42**, 524 (1904). — WOHLGEMUTH, J.: Ebenda **44**, 74 (1906).

³ BAUMANN, E. u. E. GOLDMANN: Hoppe-Seylers Z. **12**, 254 (1888). — Siehe dagegen PETRY: Ebenda **30**, 45 (1900). — BLUM, L.: Hofmeisters Beitr. **5**, 6 (1903).

⁴ BERGELL u. BLUMENTHAL: Charité-Ann. **30**, 18 (1906).

⁵ FREY, W.: Zitiert auf S. 683. — LEVENE u. VAN SLYKE: J. Biol. Chem. **12**, 3 (1912) [normale Werte]. — SIGNORELLI, E.: Biochem. Z. **41**, 482 (1912). — FISCHLER, u. BARDACH: Hoppe-Seylers Z. **78**, 435 (1912). — DESQUEYROUX: Rev. Méd. **39**, 616 (1912).

⁶ BANG, J.: Biochem. Z. **72**, 166 (1916). — MARSHALL u. ROWNTREE: J. of exper. Med. **22**, 333 (1915). — DESQUEYROUX: Zitiert unter 5. — FEIGL, J. u. H. LUCE: Biochem. **79**, 192 (1917). — Siehe auch F. FISCHLER u. BARDACH: Hoppe-Seylers Z. **78**, 435 (1912).

⁷ SOTNITSCHESKI: Hoppe-Seylers Z. **3**, 391 (1879). — WAKEMAN, A. J.: Eben **44**, 335 (1905). — Siehe auch unter Abartung v. Körpereiw. S. 754.

⁸ WOHLGEMUTH, J.: Biochem. Z. **1**, 161 (1906).

plasmaeiweiß. Das mikroskopische Bild steht mit dieser Auffassung allerdings nicht in Einklang.

JACOBY¹ fand, daß die Autolyse der Leber von P-vergifteten Hunden rascher und starker verläuft als die von normalen Lebern. Schon nach 12, spätestens 24 Stunden ist das Organ in Lösung gegangen. Das Blut der vergifteten Tiere zeigt die Fähigkeit, Fibrin zu verdauen, nach FISCHLER² auch die Galle. Auch hier zeigt die Untersuchung der sofort nach dem Tode entnommenen Leber schwere Veränderungen³. Sie ist verarmt an N, besonders an basischen Bestandteilen (Arginin). Die Steigerung des autolytischen Zerfalls in der Phosphorleber wird von RONA, MISLOWITZER und SEIDENBERG⁴ größtenteils darauf zurückgeführt, daß sich rasch eine stärker saure Reaktion einstellt als in normaler Leber (bei Meerschweinchenlebern $pH = 5,5$ gegenüber höchstens 6,5 normal); dadurch wird die Autolyse gefördert. Bei Pufferung verläuft die Autolyse nicht rascher als die der normalen Leber; wohl aber ist der Abbau auch dann ein weitgehender.

Die Hyperaminacidose bei der P-Vergiftung dürfte ebenfalls durch Zusammenwirken einer gesteigerten autolytischen Produktion und eines gehemmten Abbaues von Aminosäuren zu erklären sein.

Auch bei anderen Zuständen, die mit schweren Degenerationen und Nekrosen in der Leber einhergehen, hat man gelegentlich Aminosäuren, speziell Leucin und Tyrosin, aus dem Harn isolieren und durch quantitative Bestimmung Steigerung des Amino-N im Harn nachweisen können. So bei der Eklampsie, in einzelnen Fällen von schweren Infektionskrankheiten⁵ und besonders bei Anwendung von leberschädigenden Giften. Bei der Chloroformvergiftung⁶, die mit nekrotischen Prozessen in der Leber einhergeht, fand WELLS eine Vermehrung der freien Aminosäuren in der Leber und im Harn. ABDERHALDEN konnte nach einer langdauernden Chloroformnarkose einmal Leucin und Tyrosin mit Sicherheit im Urin nachweisen. Ähnliche Befunde wurden bei manchen Pilzvergiftungen erhoben.

Hyperaminacidose bei anderen Krankheiten.

Nach der Entdeckung der Hyperaminacidose bei den schweren Zerfallsprozessen der Leber hat man gesucht, ob auch bei anderen Erkrankungen ähnliche Störungen vorkommen. Entsprechend den beiden Vorstellungen über das Zustandekommen der Hyperaminacidose bei der akuten Leberatrophie — Hemmung der Aminosäurenverarbeitung infolge der Lebererkrankung und Steigerung der Aminosäurenbildung durch autolytischen Zerfall — hat man vor allem andere Lebererkrankungen und Zustände mit autolytischen Vorgängen untersucht. So hochgradige Abweichungen von der Norm wie bei Leberatrophie und Phosphorvergiftung haben sich bei keiner anderen Krankheit ergeben; geringere Störungen ließen sich vielfach feststellen. Die Resultate verschiedener Forscher stimmen häufig nicht überein. Das ist zum Teil auf die große Vielfältigkeit der klinischen Verlaufsweisen zurückzuführen, vor allem aber auf die Verschiedenheit

¹ JACOBY, M.: Hoppe-Seylers Z. **30**, 174 (1900). — Siehe auch PORGES u. PRIZBRAM: Arch. f. exper. Path. **59**, 20 (1908). — WOHLGEMUTH, J.: Biochem. Z. **1**, 161 (1906).

² FISCHLER, F.: Physiol. u. Path. d. Leber, 2. Aufl., S. 185. Berlin 1925.

³ KOSSEL, A.: Berl. klin. Wschr. **41**, 1065 (1904). — WAKEMAN: Hoppe-Seylers Z. **44**, 335 (1905). — J. of exper. Med. **7**, 292 (1905). — WOHLGEMUTH, J.: Biochem. Z. **1**, 161 (1906). — Siehe auch PORGES u. PRIZBRAM: Arch. f. exper. Path. **59**, 20 (1908).

⁴ RONA, P., MISLOWITZER u. SEIDENBERG: Biochem. Z. **146**, 26 (1924).

⁵ FRIEDRICH, u. STÄDELER: Zitiert auf S. 684.

⁶ WHIPPLE, G. H. u. J. A. SERRA: Hopkins Hosp. Rep. **20**, 278 (1909). — FISCHLER, F.: S. 170ff. Zitiert unter ². — WELLS, G.: J. of biol. Chem. **5**, 129 (1908). — MIKAWA, Y.: Biochem. Z. **146**, 545 (1924).

der verwendeten Technik, besonders der Enteiweißungsmethoden. Bemerkenswert ist, daß die Forscher der Mayo-Klinik, die über ein außerordentlich großes Material verfügten und mit der wohl besten Methodik arbeiteten, durchaus negative Resultate berichten¹.

Die Mehrzahl der Autoren legt weniger Gewicht auf die absoluten Werte für ein Amino-N, als auf ihren prozentischen Anteil am Gesamt-N des Harns „Rapport aminacidurique“ von Bith² $R = \frac{\text{Aminosäure-N}}{\text{Gesamt-N}}$. Das ist insofern berechtigt, als die Höhe des Amino-N zum Teil von der Größe des Eiweißumsatzes abhängig ist. Andererseits begreift der Total-N Teile in sich, die mit dem Amino-N gar nichts zu tun haben und deshalb auch nicht in Beziehung zu ihm gesetzt werden sollten, z. B. die Harnsäure. Theoretisch richtiger wäre — wenn schon ein Koeffizient berechnet werden soll — das Verhältnis $\frac{\text{Amino-N}}{(\text{Harnstoff-N}) + (\text{NH}_3\text{-N})}$. Am exaktesten wäre wohl die Bestimmung des absoluten Wertes bei einer vereinbarten Probekost.

Ähnliches gilt für das Blut. Nicht angängig ist, den gesamten „Residual-N“, d. i. den Nichteiweiß-Nichtharnstoffwert, als Amino-N in Rechnung zu stellen³.

Um die Methodik zu verfeinern und diagnostisch brauchbarer zu machen, hat man auch vor der Untersuchung größere Mengen von Aminosäuren zugeführt, entweder Glykokoll oder Aminosäurengemische (Rektamin 60 oder Pepton 20 g): Aminacidurie provoquée der französischen Autoren.

Ein Überblick über die sehr zahlreichen Untersuchungen ergibt, daß Hyperaminacidose hauptsächlich bei 3 Gruppen von krankhaften Prozessen gefunden worden ist: bei Erkrankungen der Leber, bei Steigerung des Eiweißzerfalls und beim Diabetes.

1. *Lebererkrankungen.* ABDERHALDEN hat bei einem Kranken mit hochgradigstem Ikterus infolge Steinverschluß Leucin und Tyrosin aus dem Harn isoliert und identifiziert. GÉRONNE⁴ hat mitgeteilt, daß er bei zahlreichen Ikterusfällen verschiedener Genese diese beiden Aminosäuren ebenfalls beobachtet hat, so z. B. unter 30 Fällen von „katarrhalischem Ikterus“ Smal. Doch wurde mit Recht eingewendet, daß der Nachweis der Aminosäuren in diesen Fällen nicht einwandfrei erscheint. Eine ganze Reihe von Autoren hat bei verschiedenen Lebererkrankungen Steigerung der Aminosäurenausscheidung im Harn angegeben, so MASUDA, FREY, ERBEN, LABBÉ und seine Mitarbeiter, ZANDRÉN⁵ usw. Die meisten positiven Angaben betreffen Fälle von diffusen Lebererkrankungen, wie Cirrhose, Lues, fettige Degeneration, eitrige Cholangitis; bei umschriebenen oder leichten Läsionen wurde in der Regel keine Vermehrung gefunden. Die Angaben der einzelnen Autoren zeigen erhebliche Abweichungen. W. FREY hat den Aminosäuregehalt des Kaninchenharns nach Choledochusunterbindung

¹ GREEN, C. H., K. SANDIFORD u. H. ROSS: J. of biol. Chem. **58**, 845 (1923/24).

² Über die verschiedenen in Frankreich üblichen Koeffizienten s. FIESSINGER u. CLOGNE: J. Méd. Franc. **11**, 64 (1922).

³ BRODIN: Les variations de l'azote résiduel du serum sanguin. Paris; Steinheil (1913). — CHAUFFARD-BRODIN: C. r. Soc. Biol. S. Nov. u. 6. Dez. 1919. — Presse méd. 18. Sept. 1920, 25. Juni 1921.

⁴ GÉRONNE, A.: Klin. Wschr. **1**, 828 (1922). — Siehe F. GOEBEL: Klin. Wschr. **1**, 1158 (1922).

⁵ MASUDA: Z. exper. Path. u. Ther. **8**, 629 (1910/11). — FREY, W.: Z. klin. Med. **72**, 383 (1911). — ERBEN, F.: Prag. med. Wschr. **37**, 427 (1912). — LABBÉ u. BITH: Arch. des Mal. Appar. digest. **7**, 681 (1913). — LABBÉ u. MOUTAZFER: C. r. Soc. Biol. **91**, 1029 (1924).

ZANDRÉN, S.: Z. klin. Med. **94**, 101 (1922). — BÜRGER, M. u. F. SCHWEINER: Arch. f. exper. Path. **74**, 353 (1913).

von 10 mg (0.9% des Gesamt-N) auf 112 mg (6.1% des Gesamt-N) steigen sehen. N₂ in ihm ist die Hyperaminoacidurie ein diagnostisch wichtiges Zeichen, das bei Cirrhosen regelmäßig gefunden werde (Werte über 500 mg pro Tag). Nach ZANDRÉN tritt sie dagegen bei dieser Krankheit erst im Schlußstadium auf. BURGER und SCHWERINER⁵ haben bei verschiedenen Leberkrankheiten Vermehrung des Glykokolls im Urin gefunden. GLÄSSNER¹ hat versucht, eine funktionelle Leberprüfung dadurch zu erreichen, daß er Aminosäuren (Alanin, Glykokoll, Leucin, Asparaginsäure) verabreichte. Bei Kranken mit destruierenden Prozessen in der Leber (Cirrhose, Lues, Fettleber usw.) wurden sie zu einem mehr weniger großen Teile wieder ausgeschieden, nicht dagegen bei Icterus catarrhalis, Stauungsleber und Leberkrebs. Im Gegensatz dazu gibt FREY² an, daß Leberkranke zugeführte Aminosäuren so gut verwerten wie Gesunde (s. auch MASUDA²).

Auch Vermehrungen der Harnaminosäuren, die man bei anderen Krankheiten gefunden hat, wurden meist auf eine angenommene Mitbeteiligung der Leber bezogen. So z. B. bei Infektionskrankheiten, insbesondere bei Tuberkulose (ZANDRÉN²). Auch die Steigerung, die während der Schwangerschaft beobachtet wurde, hat man als Zeichen einer Leberschädigung gedeutet (v. LEERSUM; EWING u. WOLFF).

Im Blut von Leberkranken haben zunächst BRODIN und CHAUFFARD³ eine Vermehrung des „Residual-N“ angegeben. Bei Verwendung der direkten Methoden der Aminosäurenbestimmung haben jedoch fast alle Autoren in der Regel keine Hyperaminoacidämie gefunden, außer in Fällen, in denen mit einer gesteigerten Leberautolyse gerechnet werden mußte⁴. v. FALKENHAUSEN¹ konnte auch bei alimentärer Belastung mit Rektamin keinen Unterschied gegenüber Gesunden finden. S. ROSENBAUM⁴ hat dagegen nach Injektion von 60 g Rektamin bei manchen Leberkranken (Cirrhose, Carcinom) einen länger dauernden Anstieg erzielt als beim Gesunden (d. h. länger als 10 Minuten). Das Ansteigen der Aminosäuren im Blut nach experimenteller Leberausschaltung (MANN und MAGATH) wurde oben schon erwähnt.

2. Gruppe von Erkrankungen mit *gesteigertem Eiweißzerfall*. Eine Hyperaminoacidose war zu vermuten bei Krankheiten, bei denen — ähnlich wie in der Leber bei der akuten Atrophie — andere Organe einem raschen autolytischen Zerfall unterliegen. Wie die Aufnahme von Aminosäuren aus dem Verdauungsstrakt zu einer Hyperaminoacidose führt, so war eine solche auch dann zu erwarten, wenn Aminosäuren aus endogener Quelle in reichlicher Menge in den allgemeinen Kreislauf gelangen; so vor allem bei der Lösung des pneumonischen Exsudates, dessen rascher autolytischer Zerfall durch die Arbeiten von F. MÜLLER und O. SIMON dargelegt worden ist (s. unter Autolyse S. 729). Die tatsächlichen Befunde haben die Erwartungen nicht ganz bestätigt; manche Autoren haben mäßige Hyperaminoacidose bei der Lösung der Pneumonie gefunden, so ERBEN,

¹ GLÄSSNER, P.: Z. exper. Path. u. Ther. **4**, 336 (1907). — Siehe auch M. WOLSKI u. GEBHARD: Z. f. d. ges. exp. Med. **51**, 518 (1926).

² FREY: Zitiert auf S. 683. — MASUDA: Zitiert auf S. 681. — ZANDRÉN: Zitiert auf S. 681.

³ BRODIN: C. r. Soc. Biol. **74**, 26 (1913). — CHAUFFARD: Bull. Soc. méd. Hop. Paris **29**, 273 (1913).

⁴ ROWNTREE, MARSHALL u. CHESNEY: J. of biol. Chem. Trans. Assoc. amer. Physicians **29**, 586 (1911). — GREEN, SANDIFORD u. ROSS: J. of biol. Chem. **58**, 845 (1923/24). — WOLPE: March. med. Wschr. **71**, 363 (1924). — v. FALKENHAUSEN: Arch. f. exper. Path. **103**, 322 (1924). — FEINBLATT, H. M.: Arch. int. Med. **34**, 690 (1924). — BECHER, F. u. E. HEREMANN: March. med. Wschr. **72**, 2178 (1925). — ROSENBAUM, S.: Z. exper. Med. **41**, 420 (1924). — JESSEN, PICH u. TRIVAS: Bull. sc. méd. et biol. Montpellier **8**, 363 (1927) [geringe Steigerung].

LABBÉ und WOLPE¹ (bis zu 11.6 mg % Amino-N im Blutserum). HAAS¹ hat im Serum von kritisierenden Pneumonikern eine Vermehrung der Tyrosinfraktion gefunden, die er allerdings auf höhere Eiweißspaltprodukte bezieht. Andere Autoren haben aber über durchaus normale Werte berichtet. Vermutlich vermögen die intakten Organe, in erster Linie die Leber, auch ein sehr großes Angebot von Aminosäuren rasch zu bewältigen (durch Absorption, Synthese, Speicherung und Abbau). Infolgedessen kommt es nur zu kurzdauernden Steigerungen des Aminowertes im Blut, so daß man leicht den richtigen Zeitpunkt der Untersuchung verfehlt.

Auch bei anderen Krankheiten mit gesteigertem autolytischem Zerfall haben sich keine oder doch nur geringfügige Störungen im Aminosäuregehalt des Blutes und des Harnes ergeben. WOLPE², sowie DONATH und HEILIG² haben einen Anstieg des Blut-Amino-N nach parenteraler Injektion körperfremder Substanzen gefunden, die bekanntlich die autolytischen Prozesse im Körper, besonders in der Leber, verstärken: im Gegensatz dazu ist nach DONATH und HEILIG im Infektionsfieber der Amino-N in der Regel nicht erhöht. Andere Autoren haben bei Infekten Erhöhungen gesehen³, ebenso bei malignen Tumoren: LABBÉ und MOUZAFFER⁴ fanden bei Krebskranken Steigerung der Harnaminowerte nur dann, wenn Zeichen von Leberschädigung vorlagen. LOEPER und seine Mitarbeiter⁵ berichten über Ansteigen des Blutaminosäurenspiegels bei der Resorption von Hämatomem.

Recht beträchtliche Vermehrung der Aminosäuren wurde bei *Leukämien*, und zwar bei myeloischer wie auch bei lymphoider, beobachtet. OKADA und HAYASHI⁶ haben im Gesamtblut bis zu 29,2 mg % Amino-N gefunden, im allgemeinen um so mehr, je mehr Leukocyten vorhanden waren. Die Aminosäuren finden sich hier hauptsächlich in den Leukocyten (bis zu 37,6 mg %); mit Verminderung der Leukocytenzahlen durch Bestrahlung fielen auch die Blutaminowerte ab. In einem Falle ergaben auch die Erythrocyten den hohen Wert von 17,4 mg %; im Plasma wurde dagegen immer normaler Gehalt gefunden. Andere Autoren haben diese Befunde bestätigt⁶. Im *Urin* von Leukämikern hatte ERBEN⁷ schon früher mehr Aminosäuren-N gefunden, besonders nach Bestrahlungen. IGNATOWSKI⁷ konnte in Leukämikerurin mit der Naphthalinsulfomethode relativ reichliche Mengen von Aminosäuren nachweisen. Nach LIPSTEIN⁷ sind diese Mengen allerdings nicht größer, als sie EMBDEN aus normalem Harn gewonnen hat. Doch findet sich in seiner Tabelle ein auffällig hoher Wert bei einem Falle von bestrahlter Leukämie: 2,93 g Aminosäurenverbindungen pro Tag. BÜRGER und SCHWERINER⁶ haben später bei Leukämikern wieder auffällig hohe Glykokollwerte gefunden; sie leiten diese allerdings nicht aus dem Eiweißstoffwechsel ab, sondern betrachten sie als Abbauprodukt der Harnsäure.

¹ ERBEN: Zitiert auf S. 690. — LABBÉ u. BITH: Zitiert auf S. 690. — WOLPE: Zitiert auf S. 677. — HAAS: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1922**, 147.

² WOLPE: Zitiert auf S. 677. — DONATH u. HEILIG: Klin. Wschr. **3**, 834 (1924). — A. f. exp. Path. u. Pharm. **113**, 201 (1926).

³ LABBÉ u. BITH: Zitiert auf S. 690. — WOLPE: Zitiert auf S. 677. — BECHER, E. u. E. HERRMANN: Münch. med. Wschr. **72**, 2178 (1925).

⁴ LABBÉ u. MOUZAFFER: Rev. Méd. **42**, 321 (1925).

⁵ LOEPER, DECOURT, OLIVIER u. LESURE: C. r. Soc. Biol. **94**, 271 (1926).

⁶ OKADA u. HAYASHI: J. of biol. Chem. **55**, 121 (1922). — SANDIFORD, BOOTHBY u. GIFFIN: Ebenda **55**, XXIII (1923). — V. FALKENHAUSEN: Zitiert auf S. 691. — BECHER, E. u. E. HERRMANN: Münch. med. Wschr. **72**, 2178 (1925). — **73**, 1312 (1926). — WIECHMANN, E.: Münch. med. W. **75**, 1116 (1928).

⁷ ERBEN: Zitiert auf S. 690. — LABBÉ u. BITH: Zitiert auf S. 690. — IGNATOWSKI: Hoppe-Seylers Z. **42**, 371 (1904). — LIPSTEIN: Hofmeisters Beitr. **7**, 527 (1905). — BÜRGER, M. u. F. SCHWERINER: Arch. f. exper. Path. **74**, 353 (1913).

Es liegt nahe, diese erhöhten Aminowerte in Blut und Harn der Leukämiker mit dem stark gesteigerten Leukocytenzerfall in Zusammenhang zu bringen. OKADA und HAYASHI¹ führen die Hyperaminacidämie hauptsächlich auf einen Zerfall der Zellkerne zurück. BECHER und HERRMANN¹ verweisen auf den hohen Aminosäurewert des normalen Vogelblutes mit seinen kernhaltigen Erythrocyten. Sie betonen den Parallelismus zwischen hohem Harnsäure- und Aminosäurenwertgehalt. Sie zeigten ferner, daß der hohe Aminosäurenwert im Leukämie- wie im Vogelblut nicht allein das Glykokoll betrifft, sondern mindestens auch die aromatischen Aminosäuren; schon daraus ergibt sich, daß bei der Aminosäurensteigerung es sich nicht um eine bloße Störung des Harnsäurestoffwechsels handelt.

Über den Aminosäuregehalt normaler Leukocyten ist noch nichts bekannt; es ist nicht unwahrscheinlich, daß sie ebenfalls aminosäurereicher sind als Blutplasma und Säugetiererythrocyten; dann würde der erhöhte Aminogehalt des Leukämieblutes vielleicht nur ein Ausdruck der gesteigerten Leukocytenzahl sein, ohne einen Beweis für einen erhöhten Leukocytenzerfall zu bieten.

3. Zahlreiche Angaben über Vermehrung der Aminosäuren liegen für den *Diabetes melitus* vor. Eine Reihe von Autoren hat im Harn von manchen Diabetikern, besonders im Coma, Tyrosin gefunden². v. JAKSCH³ und ERBEN³ erhielten erhöhte absolute (nicht relative) Werte für den Amino-N. Andere Untersucher haben Steigerung der absoluten und der relativen Werte gefunden, meist aber nur in den schweren Fällen. GALAMBOS und TAUSZ³ haben in einem Falle von diabetischem Coma den außerordentlich hohen Wert von 4064 mg = 17,44% des Total-N angegeben. Die Vermehrung des Amino-N im Harn könnte zum Teil durch die gesteigerte Diurese der Diabetiker erklärt werden⁴ (s. oben S. 683). Das gilt aber nicht für die Erhöhung des Aminosäurenspiegels im Blute. LABBÉ und BITH⁵ haben hier bei diabetischer Acidose 9–10,5 mg% Amino-N bestimmt (ihre Normalwerte liegen zwischen 2 und 4 mg%). Vermehrung fanden auch DESQUEYROUX⁵ und WOLPE⁵ (unter Insulinbehandlung wurde Verminderung beobachtet). Dagegen haben STADIE und VAN SLYKE, FEINBLATT, die Autoren der Mayo-Klinik und v. FALKENHAUSEN⁶, sowie GOFFIN, RALSIER u. RÉGNIER⁶ nur normale Aminowerte feststellen können. Bei Untersuchungen im *experimentellen Pankreasdiabetes* fanden GALAMBOS und TAUSZ³, LABBÉ und VIOLETTE⁷ sowie OKADA und HAYASHI⁷ Steigerung der absoluten und der relativen Aminosäurenmenge im Harn. GALAMBOS und TAUSZ berichten über sehr große individuelle Unterschiede; der Aminosäuren-N machte bis zu 69% des Gesamt-N aus; doch fällt in ihren Protokollen auf.

¹ BECHER, E. u. E. HERRMANN: Zitiert auf S. 692.

² MIES: Munch. med. Wschr. **41**, 671 (1894). — ABDERHALDEN, E.: Hoppe-Seylers Z. **14**, 17 (1905). — MOHR: Z. exper. Path. u. Ther. **2**, 665 (1905). — JUZE, P.: J. Pharmacie **8**, 559 (1913).

³ v. JAKSCH: Z. klin. Med. **47**, 1 (1902). — ERBEN: Prag. med. Wschr. **37**, 427 (1912). — LABBÉ, M. u. H. BITH: Arch. des Mal. Appar. digest. **7**, 681 (1913). — GALAMBOS u. TAUSZ: Z. klin. Med. **77**, 14 (1913); **80**, 381 (1914). — LÖFFLER, W.: Z. klin. Med. **78**, 483 (1913). — CAMMIDGE, P. J.: Lancet II, **1923** 1319.

⁴ So dürfte sich jedenfalls die von v. JAKSCH (zitiert unter ³) beim Diabetes *insulinus* gefundene Vermehrung erklären.

⁵ LABBÉ u. BITH: C. r. Soc. Biol. **75**, 398 (1913). — WOLPE: Zitiert auf S. 677. — DESQUEYROUX: Ann. Méd. **13**, 20 (1923).

⁶ STADIE, W. C. u. D. D. VAN SLYKE: Arch. int. Med. **25**, 693 (1920). — FEINBLATT: Ebenda **34**, 690 (1924). — GREEN, C. H., K. SANDIFORD u. H. ROSS: J. of biol. Chem. **55**, 845 (1923 24). — v. FALKENHAUSEN: Arch. f. exper. Path. **103**, 322 (1924). — GOFFIN, J., RALSIER u. RÉGNIER: Zitiert auf S. 683. — Siehe auch E. WIECHMANN: Z. exper. Med. **44**, 158 (1923).

⁷ LABBÉ u. VIOLETTE: C. r. Acad. Sci. **1912**, 73. OKADA, S. u. T. HAYASHI: J. of biol. Chem. **35**, 121 (1922).

daß schon vor der Operation Werte bis zu 35 % vorkamen. LABBÉ und VIOLE fanden 310—430 mg % gegen 50—70 mg normal. Im Blut pankreasdiabetischer Hunde fanden OKADA und HAYASHI eine nur vorübergehende Steigerung, der eine Verminderung folgte. — Nach allem ist die Vermehrung des Amino-N im Diabetesebenen jedenfalls keine konstante Erscheinung; wo sie vorkommt, bestehen vielleicht eher Beziehungen zu der Acetonkörperausscheidung als zu der Hyperglykämie. GALAMBOS und TAUSZ sind der Ansicht, daß Hyperaminacidurie und Hyperglykämie analoge Erscheinungen sind, beide Folge von Pankreasinsuffizienz.

4. Kurz seien noch Angaben über Hyperaminacidose bei anderen Krankheiten aufgeführt:

Bei *Nephritis* hat ERBEN¹ im Harn weniger Aminosäuren gefunden als beim Gesunden; FREY¹ bei Urämie völlig normale Werte. Im Blute von Tieren mit ausgeschalteten Nieren fanden OKADA und HAYASHI² eine Steigerung des Amino-N; doch sind diese Resultate mit der VAN SLYKESchen Methode ermittelt, die bei gesteigertem Harnstoffgehalt leicht zu hohe Zahlen liefert. GREEN, SANDIFORD und ROSS³, die mit dem FOLINSchen Verfahren arbeiteten, konnten keine Vermehrung feststellen. Bei Kranken mit Niereninsuffizienz lauten die Angaben der Literatur ebenfalls verschieden. So viel scheint aber sicher zu sein, daß selbst eine hochgradige Steigerung des Nichteiweiß-N infolge Niereninsuffizienz nicht mit einer Steigerung des Amino-N einherzugehen braucht. Das ist leicht verständlich; denn die Aminosäuren sind keine Stoffwechselendprodukte, und deshalb keine obligat „harnpflichtigen“ Stoffe, wie Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin, die sich beim Versagen der Nierenfunktion im Körper anhäufen müssen. Wenn manchmal bei Niereninsuffizienz Amino-N-Vermehrungen vorkommen, so dürfte das mit sekundären Veränderungen (z. B. Steigerung des Eiweißzerfalls) zusammenhängen; die Sachlage mag hier ähnlich sein wie beim Kreatin.

Auch bei *essentieller Hypertonie* sind mäßige Erhöhungen des Blut-Amino-N gefunden worden²; ihre Deutung steht noch aus. GROSS, SANDIFORD und ROSS³ fanden normale Werte. Über Steigerung des Peptid-N bei Hypertonie s. S. 699.

Seitdem IGNATOWSKI aus dem Harn von *Gichtkranken* größere Mengen Naphthalinsulfverbindungen von Aminosäuren erhalten und speziell das Naphthalinsulfoglycin rein dargestellt hat, ist die Frage der Beziehungen der Gicht zu Anomalien des Aminosäurenstoffwechsels, insbesondere des Glykokollstoffwechsels, mehrfach diskutiert worden. Einen Anhaltspunkt für solche Beziehungen boten die Versuche H. WIENERS⁴, nach denen die Harnsäure vom Organismus über Glykokoll abgebaut werden sollte; ferner die Angabe von FREY und KIONKA⁴, daß nach Zusatz von Harnsäure zu überlebendem Blute in diesem Glykokoll auftreten sollte⁵. Da KIONKA⁴ weiter fand, daß Glykokoll das Ausfallen von Monoalkaliurat begünstigt, so kam er zu der Anschauung, daß das Auftreten von Glykokoll als unvollkommenes Abbauprodukt der Harnsäure bei der Gicht unmittelbar zum Auftreten der Uratablagerungen Veranlassung gäbe. Aber die Grundlagen dieser Theorie haben sich nicht als tragfähig erwiesen. Die Annahme

¹ ERBEN: Zitiert auf S. 693. — FREY, W.: Z. klin. Med. **72**, 383 (1911).

² OKADA, S. u. T. HAYASHI: Zitiert auf S. 692. — GREEN, SANDIFORD u. ROSS: Zitiert auf S. 693.

³ WOLPE, G.: Zitiert auf S. 677. — BECHER, E. u. E. HERRMANN: Münch. med. Wschr. **72**, 1069 (1925). — GREEN, G. H., K. SANDIFORD u. H. ROSS: J. of biol. Chem. **58**, 845 (1923/24).

⁴ IGNATOWSKI, A.: Hoppe-Seylers Z. **42**, 371 (1904). — KIONKA: Z. exper. Path. u. Ther. **2**, 17 (1905). — FREY: Ebenda **2**, 26 (1905). — WIENER, H.: Arch. f. exper. Path. **40**, 313 (1898).

⁵ Nach L. HIRSCHSTEIN sollte Glykokoll im Harn nach Zufuhr von Harnsäure oder Nuclein auftreten [Z. exper. Path. u. Ther. **4**, 118 (1907)].

Abbaues der Harnsäure über Glykokoll mußte aufgegeben werden¹; nach GREEN¹ kann aus Gichtharn nicht mehr Naphthalinsulfoverbindung erhalten werden als aus normalem Harn, und auch FOISSNER¹ fand, daß Glykokollausscheidung jedenfalls kein für den Gichtkranken charakteristisches Zeichen ist.

Später haben BÜRGER und SCHWERINER² die Lehre von der besonderen Bedeutung der Glykokollausscheidung bei der Gicht wieder aufgenommen; sie fanden mit der Naphthalinsulfochloridmethode im Gichtikerharn regelmäßig Glykokoll, dagegen nicht beim normal ernährten Gesunden. Durch intravenöse Injektion von Glykokoll, aber auch von Harnsäure, sahen sie beim Gichtkranken Steigerung des Harnglykokoll. Sie betrachten daher die Harnsäure als eine der Futtersubstanzen des Glykokolls. Eine endgültige Klärung ist noch abzuwarten.

Im Blut von Gichtkranken haben GREEN, SANDIFORD und ROSS³ normale Aminosäurewerte gefunden.

Bei der Regeneration des Blutes nach Aderlässen fand MARINO⁴ eine Vermehrung der Aminosäuren des Blutes, ebenso bei den Reparationsvorgängen nach experimentellen Anämien anderer Art (Pyrocin, Toluylendiamin). Nach Milzextirpation stieg der Amino-N beträchtlich an, kehrte dann aber wieder zur Norm zurück; die Steigerung deutete er als Ausdruck eines vermehrten Eiweißabbaues. LOEPER, DECOURT und LESURE⁵ berichten umgekehrt über Abnahme der Blutaminosäuren nach Entfernung der Milz.

Bei Veränderungen des Grundumsatzes durch Schilddrüsenstörungen (M. BASEDOW, Myxödem) fanden GREEN, SANDIFORD und ROSS³ keine Abweichung im Aminosäurewert des Blutes, ebensowenig bei Fettsucht.

Im Liquor cerebrospinalis wurden erhöhte Aminosäurewerte gefunden, bei Meningitis serosa (bis 3,4 mg %; Normalwerte s. S. 680), bei akuter Leberatrophy (bis 6,5 mg %), in manchen Fällen von epidemischer Encephalitis (bis 2,3 mg %) und von Tumoren des Zentralnervensystems (bis 3,1 mg %), ferner bei therapeutischer Impfmalaria (bis 3,7 mg %). Normale Werte wurden ermittelt bei Urämie, Tabes und multipler Sklerose⁶.

Der Aminosäuregehalt von Punktionsflüssigkeiten seröser Höhlen scheint im wesentlichen vom Zellgehalt abzuhängen. In einigen Punktaten wurden Zahlen bis 49,6 mg % für den Amino-N gefunden⁷.

II. Die zusammengesetzten Eiweißbausteine im Organismus. (Albumosen, Peptone, Peptide).

Als „zusammengesetzte Eiweißbausteine“ oder „höhere Eiweißspaltprodukte“ kann man alle Substanzen zusammenfassen, die zwischen den hitzecoagulablen nicht diffusiblen echten Eiweißkörpern und den einfachen „Bausteinen“ stehen. Sie haben das Gemeinsame, daß sie beim Erhitzen nicht koaguliert werden, daß sie diffusibel sind, und daß sie durch Hydrolyse weiter bis zu den einfachen Bausteinen aufgespalten werden können. Die Bearbeitung dieses Gebietes leidet unter der großen Schwierigkeit, daß die hierhergehörigen Substanzen sich zwar

¹ WIENER, H. u. W. WIECHOWSKI: Hofmeisters Beitr. **9**, 247 (1907). — KIONKA: Z. exper. Path. u. Ther. **5**, 1 (1908). — LIPSTEIN: Hofmeisters Beitr. **7**, 527 (1905). FOISSNER, G.: Hoppe-Seylers Z. **47**, 15 (1906).

² SCHWERINER, E.: Diss. Heidelberg 1913. — BÜRGER, M. u. F. SCHWERINER: Arch. f. exper. Path. **74**, 353 (1913).

³ GREEN, SANDIFORD u. ROSS: Zitiert auf S. 693.

⁴ MARINO: Kongr.-Zbl. inn. Med. **29**, 446 (1923); **33**, 227 (1924).

⁵ LOEPER, DECOURT u. LESURE: C. r. Soc. Biol. **94**, 272 (1926).

⁶ WOLPE, G.: Zitiert auf S. 677. — WIECHMANN, E. u. M. DOMINICK: Dtsch. Arch. klin. Med. **153**, 1 (1926). — WIECHMANN, E.: Ebenda **154**, 358 (1927). Siehe auch DONATH u. HEILIG: Wien. klin. Wschr. **39**, Nr 13 (1926).

⁷ WOLPE, G.: Zitiert auf S. 677.

in einzelne Gruppen gliedern lassen, daß zwischen diesen Gruppen aber ganz fließende Übergänge bestehen. Eine natürliche Gliederung, die nach Zahl, Art und Verknüpfungsweise der Bausteine oder nach der Größe der Moleküle oder Molekülaggregate erfolgen müßte, ist derzeit unmöglich, weil unsere Kenntnisse über den Aufbau der einzelnen Stoffe noch ganz ungenügend sind. Man ist daher auf eine künstliche Gruppierung angewiesen. Die praktisch brauchbarste ist immer noch die nach dem Ausfall der Biuretreaktion in „biurete“ und „abiurete“ höhere Spaltprodukte; im ganzen genommen stehen die ersten dem Eiweiß näher und haben eine bedeutendere Molekulargröße; im einzelnen trifft das allerdings nicht immer zu.

Die Gruppe der „biureten“ Spaltungsprodukte hat KÜHNE bekanntlich nach der Aussalzbarkeit durch Ammonsulfatsättigung in die Untergruppen der „Albumosen“ und „Peptone“ getrennt. Wie ds. Handb. III, S. 248 ausgeführt ist, kann dieser Unterscheidung heute keine wesentliche Bedeutung mehr zuerkannt werden.

Vorkommen von biureten Peptiden; (Albumosen, Peptonen).

Abgesehen von dem Inhalt des Verdauungsapparates werden Biuretreaktion gebende Eiweißspaltprodukte im Körper nur selten und nur in geringen Mengen aufgefunden. Es ist zwar a priori wahrscheinlich — wenn auch keine selbstverständliche Forderung — daß Albumosen und Peptone beim Aufbau und Abbau des Gewebeeiweißes in ähnlicher Weise als Zwischenprodukte auftreten wie bei der Verdauung im Darmtraktus. Aber wenn sie entstehen, so werden sie offenbar rasch weiter verändert.

Im *normalen Blut* haben seit KÜHNES Schüler NEUMEISTER zahlreiche Autoren nach Biuretreaktion gebenden Spaltprodukten gesucht. Die positiven Resultate¹ sind deshalb mit Vorsicht aufzunehmen, weil durch die Enteiweißung, besonders durch die Kochmethoden, sehr leicht Bruchstücke aus dem nativen Eiweiß abgesprengt werden. Besonders gilt das für die Untersuchung von Gesamtblut (MORAWITZ und DIETSCHY²). Auch das Seromukoid des Blutes hat zu Täuschungen Anlaß gegeben. E. WOLFF³ hat auf einen Albumosengehalt des Blutes daraus geschlossen, daß das nach BANG mit Phosphormolybdänsäure enteiweißte Blut weniger N enthält als das mit Metaphosphorsäure enteiweißte (die Metaphosphorsäure fällt im Gegensatz zur Phosphormolybdänsäure die Albumosen nur zu einem kleinen Teil). Aus der Differenz berechnet er den Albumosen-N-Gehalt des normalen Hundeblasses zu 4—18 mg % (starke Zunahme nach Fleischfütterung); beim Kaninchen fand er 4—7, beim Menschen 1—7,5 mg % (keine Vermehrung nach Fleisch, wohl aber nach Somatose). Die Albumosen sollen hauptsächlich in den Erythrocyten vorkommen. Die verwendete Methode kann jedoch nicht als einwandfrei gelten; es ist nicht ausgeschlossen, daß die Metaphosphorsäure aus dem Eiweißmolekül Bruchstücke absprengt, die sie selbst nicht ausfällt. Überhaupt führen derartige Differenzmethoden, selbst wenn sie theoretisch

¹ EMBDEN, G. u. KNOOP: Hofmeisters Beitr. **3**, 120 (1902). — LANGSTEIN, L.: Ebenda **3**, 373 (1903). — BERGMANN, G. u. L. LANGSTEIN: Ebenda **6**, 27 (1905). — KRAUS, F.: Z. exper. Path. u. Ther. **3**, 52 (1906). — FREUND, E.: Ebenda **4**, 1 (1907) — Biochem. Z. **7**, 361 (1907/08).

² NEUMEISTER: Z. Biol. **24**, 272 (1888). — COHNHEIM, O.: Hoppe-Seylers Z. **35**, 396 (1902). — ABDERHALDEN, E. u. OPPENHEIMER: Ebenda **43**, 154 (1904). — MORAWITZ u. DIETSCHY: Arch. f. exper. Path. **54**, 88 (1906). — HOHLWEG, H. u. H. MEYER: Hofmeisters Beitr. **11**, 381 (1908). — ABDERHALDEN, E.: Biochem. Z. **8**, 360 (1908). — Hoppe-Seylers Z. **114**, 250 (1921). — KLEWITZ: Verh. dtseh. Ges. inn. Med. **1921**, 416. — BECHER, E. u. E. HERRMANN: Münch. med. Wschr. **72**, 2179 (1925).

³ WOLFF, E.: Ann. Méd. **10**, 185 (1921).

ichtig sind, praktisch leicht zu erheblichen Bestimmungsfehlern. Ähnlichen Ein-
 fällen begegnet die von ACHARD und FEILLIÉ¹ ausgearbeitete Methode, die mit
 Hitzten arbeitet. Manches deutet ferner darauf hin, daß beim Gerinnungs-
 prozeß des Blutes Spuren von albumosenartigen Substanzen entstehen können:
 anach sind Befunde im defibriertem Blute und im Serum noch weniger ver-
 äßlich als solche im ungeronnenen Blut oder im Plasma.

Negative Resultate wurden berichtet von NEUMEISTER, COHNHEIM, ABDER-
 HALDEN und OPPESHEIMER (auch nach Eiweißfütterung), MORAWITZ und DIET-
 SCHY, HOHLWEG und MEYER, BECHER und HERRMANN². ABDERHALDEN² hatte
 negative Ergebnisse auch bei der Dialyse von sehr großen Blutmengen. KLEWITZ²
 erhielt mit der Dialysiermethode nur in $\frac{1}{3}$ der Fälle positive Resultate. Daß nach
 reichlicher Einführung von Albumosen in den Darm Albumosen als solche in das
 Blut übergehen, hat NOLF³ gezeigt; doch können seine Versuchsbedingungen
 nicht als physiologische anerkannt werden. Das größere Mengen von Albumosen
 im normalen Blute vorkommen, ist auch deshalb unwahrscheinlich, weil paren-
 teral zugeführte Albumosen in den Harn übergehen.

So ist das Vorkommen von Albumosen im normalen Blut derzeit jedenfalls
 noch nicht mit Sicherheit bewiesen. (Über die Frage des Vorkommens von Albu-
 mosen im normalen Pfortaderblut s. unten, Kap. Resorption des Nahrungs-
 eiweißes.)

Der normale Harn enthält ebenfalls keine Albumosen oder „Peptone“.

Über den Albumosen- und Peptongehalt normaler Organe liegen Unter-
 suchungen von DELAUNÉY⁴ vor. Die Technik bestand in Enteiweißung durch
 Erhitzen und Phosphorwolframsäurefällung, Fällung des Filtrates mit TANRET-
 schem Reagens, Schätzung der Stärke der Trübung. Nach DELAUNÉY ist die
 Menge der so fällbaren Stoffe sehr gering, beträgt weniger als 2% des ganzen
 Nichteiweiß-N: am meisten fand er in der Milz, etwas weniger in Darmschleimhaut
 und Leber. Die Enteiweißung in der Hitze läßt auch diese Ergebnisse nicht als
 einwandfrei erscheinen. Von größerer Bedeutung ist die Angabe von BECHER
 und HERRMANN⁵, daß in der Leber — im Gegensatz zum Blut — biuretreaktion-
 gebende, durch Trichloressigsäure nicht fällbare Substanzen vorkommen.

In der Pathologie hat das Vorkommen von Albumosen und Peptonen lange
 Zeit in mehrfacher Hinsicht eine große Rolle gespielt. Die in vitro hergestellten
 biuretten Verdauungsprodukte des Eiweißes haben bekanntlich bei parenteraler
 Verabreichung bestimmte toxische Wirkungen, die als „Peptonshock“ zusammen-
 gefaßt werden und eine Reihe von Teilerscheinungen umfassen, wie Ungerinnbar-
 werden des Blutes, Blutdrucksenkung, Temperatursenkung, in kleineren Dosen
 umgekehrt Temperaturanstieg, Veränderungen des Blutbildes usw. (s. unten).
 Die Vorstellung lag nahe, eine ganze Reihe von Krankheitserscheinungen, ins-
 besondere bei den Infektionskrankheiten, auf Albumosen zu beziehen, die im
 kranken Körper unter dem Einfluß der Infektionserreger oder auch gesteigerter
 Autolyse entstünden. Man hat deshalb auf das Vorkommen solcher biureter
 Spaltungsprodukte gefahndet, in früheren Zeiten fast ausschließlich im Harn.

Fußend auf den grundlegenden Untersuchungen von F. HOFMEISTER⁶ hat
 man tatsächlich im Harn von zahlreichen Kranken nicht koagulable biuret-
 reaktiongebende Substanzen gefunden. Nur ganz vereinzelt und nicht genügend
 sichergestellt sind die Angaben über das Auftreten von echtem „Pepton“ im

¹ ACHARD, CH. u. E. FEILLIÉ: C. r. Soc. Biol. 83, 1514, 1535 (1920); 86, 760 (1922).

² ABDERHALDEN: Zitiert auf S. 696 unter ².

³ NOLF: Bull. Acad. Méd. belg. 1903 u. 1904.

⁴ DELAUNÉY: C. r. Soc. Biol. 85, 360 (1921).

⁵ BECHER, E. u. E. HERRMANN: Münch. med. Wschr. 72, 2178 (1925).

⁶ HOFMEISTER, F.: Hoppe-Seylers Z. 4, 253; 5, 73 (1881).

KÜHNESchen Sinn¹ (nicht aussalzbare Stoffe), sehr zahlreich die über das Vorkommen von Albumosen („Propepton“), hauptsächlich aus der Untergruppe der sog. Deuteroalbumosen. Man hat eine ganze Anzahl von klinischen Formen dieser „Albumosurie“ unterschieden²: eine enterale oder alimentäre bei Läsionen des Verdauungstraktes, eine hepatogene bei akuter Leberatrophie, eine puerperale als Folge der Rückbildung des Uterus im Wochenbett; eine pyogene bei Eiterungen der verschiedensten Art, ferner bei der Pneumonie, bei Carcinomen, eine hämatogene bei schweren Anämien, Blutergüssen, Skorbut; eine Psychosen-Albumosurie, eine nephrogene und eine „postrenale“ (bei Spermaeimischung zu Urin). Die Ergebnisse der einzelnen Untersucher stimmen keineswegs völlig miteinander überein; nur das Vorkommen von Albumosen bei Eiterungen und bei Pneumonie wurde allseitig bestätigt. KREHL und MATTHES, sowie ihr Schüler SCHULTESS³ haben dann, weil sie Biuretreaktionen fast bei allen Fiebernden fanden, bei anderen Patienten dagegen nur ganz ausnahmsweise, eine Beziehung der Albumosen zum Fieber als solchem angenommen. Als eine Folge der Temperatursteigerung konnte die Albumosurie nicht angesehen werden, weil Temperaturerhöhung durch Wärmestauung oder durch Wärmestich nicht zu Albumosenausscheidung führte. Eine weitere wesentliche Stütze für die Ansicht, daß die Albumosen die Ursache der fieberhaften Temperatursteigerung seien, bot die Tatsache, daß es häufig gelingt, durch Injektionen von Albumosen Fieber zu erzeugen. Die Albumosen selbst wurden von KREHL und MATTHES als Produkte eines qualitativ veränderten Eiweißstoffwechsels aufgefaßt.

Diese Lehre von der „febrilen Albumosurie“ mußte wieder aufgegeben werden. MORAWITZ und DIETSCHY⁴ sind mit einer verbesserten Methodik in der KREHLSchen Klinik zu anderen Ergebnissen gekommen. Die früheren Methoden waren nicht einwandfrei, weil sie den eiweißartigen Körper des normalen Harnes nicht genügend berücksichtigten, die Abspaltung von Bruchstücken aus vorhandenem Serumweiß nicht vermieden und endlich deshalb, weil noch nicht bekannt war, daß Urobilin oder vielmehr Urobilinogen eine der Biuretreaktion ähnliche Färbung gibt. Unter Ausschaltung dieser Fehlerquellen fanden MORAWITZ und DIETSCHY Albumosurie nur bei 37.5% der fieberhaften Kranken, und zwar namentlich bei Pneumonien und Eiterungen. Danach ist die Albumosurie im wesentlichen als Folge der Resorption von zerfallenem Zellmaterial anzusehen, mit anderen Worten als Ausdruck pathologischer Autolyse; hierher gehört auch die Albumosenausscheidung bei akuter Leberatrophie und bei Phosphorvergiftung. Seit diesen Feststellungen hat die Albumosurie nur mehr wenig Beachtung gefunden.

Dagegen liegen neuere Untersuchungen über den Albumosengehalt des Blutes unter pathologischen Bedingungen vor. Daß Albumosen im Blut bei Krankheiten vorhanden sein können, ist schon wegen des Vorkommens der Albumosurie wahrscheinlich. ACHARD und FEUILLIÉ⁵ geben eine Steigerung des nach ihnen normalen Albumosengehaltes (s. oben) an für fieberhafte Krankheiten und Albuminurien, eine Herabsetzung für den Serumshock, ein Fehlen für Ikterus. Nach E. WOLFF⁶ soll eine Hyperalbumosämie (bis zu 9 mg% N) konstant vorkommen im Typhus, häufig auch in anderen fieberhaften Krankheiten, bei Leukämie (sic soll hier

¹ Ito: Dtsch. Arch. klin. Med. **71**, 29 (1901).

² Ältere Literatur s. NEUBAUER u. VOGEL (HUPPERT): Analyse des Harns, 10. Aufl., 473. Wiesbaden 1898. STADELMANN: Untersuchungen über Peptonurie, Wiesbaden 1921. — MORAWITZ u. DIETSCHY: Arch. f. exper. Path. **54**, 88 (1906).

³ KREHL, L. u. M. MATTHES: Arch. f. exper. Path. **40**, 430 (1898). — SCHULTESS, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **58**, 325 (1897); **60**, 55 (1897).

⁴ MORAWITZ u. DIETSCHY: Zitiert unter ²).

⁵ ACHARD u. FEUILLIÉ: Zitiert auf S. 697.

⁶ WOLFF, E.: Zitiert auf S. 696.

hauptsächlich die Leukoeyten betreffen) sowie bei Carcinomen, insbesondere solchen des Magens. Bei Leberkranken und bei phosphorvergifteten Hunden hat WOLFF keine Vermehrung gefunden. Die Hyperalbumosämie soll häufig, jedoch nicht immer, zu Albumosurie führen. Mit derselben Methode haben OPPITZ und KLINKE¹ eine Vermehrung der Albumosenfraktion (z. B. von 11 auf 49 mg%) nach Transfusion von Citratblut gefunden. Nach CHEVALLIER tritt Hyperalbumosämie beim Abklingen des Icterus catarrhalis auf². Es muß jedoch dahingestellt bleiben, wie weit die Methoden instand sind, brauchbare Werte zu liefern (s. oben S. 696). KLEWITZ² hat im Blut von Fieberkranken sogar seltener Albumosen gefunden als bei Gesunden.

Die zweifellos vorhandenen toxischen Wirkungen von Peptoninjektionen haben RINGER und UNDERHILL³ veranlaßt, die Hypothese von der großen pathogenetischen Bedeutung der Albumosen und Peptone wieder aufzunehmen. So sollen nach ihnen die Intoxikationserscheinungen nach Gewebsverletzungen auf Peptone zurückzuführen sein, die aus den zerstörten Zellen frei werden. Auch der anaphylaktische Shock, vielleicht alle Entzündungsvorgänge, sollen auf dem Auftreten von Peptonen beruhen. Wirkliche Beweise für diese Annahme liegen derzeit aber noch nicht vor.

Vor wenig Jahren hat HÜLSE⁴ aus der VOLHARDSchen Klinik Mitteilung über das Vorkommen von Albumosen im Blut bei *hypertonischen Nierenerkrankungen* gemacht. Er beobachtete, daß Blutserum von solchen Kranken Versuchstiere gegen die blutdrucksteigernde Wirkung von Adrenalin sensibilisiert. Da er weiter fand, daß Pepton ebenso sensibilisiert, so fahndete er in Gemeinschaft mit H. STRAUSS⁵ im Serum der Patienten nach peptonartigen Stoffen. Das Serum wurde mit Trichloressigsäure enteiweißt, und im Filtrat der „gebundene Amino-N“ bestimmt, als Differenz des Amino-N vor und nach Hydrolyse. Während die beiden Autoren beim Gesunden keine höhere Differenz fanden als 3 mg%, erhielten sie bei akuter und chronischer Nephritis sowie bei Schrumpfniere regelmäßig höhere Werte, bis zu 28 mg% (im Durchschnitt 11,8 mg%). Da sie im Trichloressigsäurefiltrat gleichzeitig deutliche Biuretreaktion fanden, bezogen sie diese Steigerung des „gebundenen Amino-N“ auf „Pepton“. Bei essentieller Hypertonie und bei Nierenerkrankungen ohne Blutdrucksteigerung erhielten sie dagegen (außer im uranischen Stadium) völlig normale Werte. Erhöhte Zahlen wurden außer bei hypertonischen Nephritiden auch bei Endocarditis lenta beobachtet (bis 20,6 mg%, Biuretreaktion positiv). HÜLSE und STRAUSS kamen zu dem Schluß, daß die Blutdrucksteigerung bei Nierenerkrankungen auf das Auftreten und die sensibilisierende Wirkung höherer Eiweißspaltprodukte im Blut zurückzuführen sei.

BECHER und HERRMANN⁶ konnten jedoch in einer aus derselben Klinik hervorgegangenen Arbeit gewisse Fehlerquellen aufdecken, die bei der Ermittlung des „gebundenen Amino-N“ im Trichloressigsäurefiltrat mitspielen und einen erhöhten Peptidgehalt vortäuschen können. Sie fanden bei Vermeidung solcher Störungen im Blute von Kranken mit insuffizienten Nieren zwar gelegentlich Erhöhungen des „gebundenen Amino-N“ bis auf 10 mg%, doch war diese Erhöhung regelmäßig erheblich geringer als die der anderen Komponenten des Rest-N, und Beziehungen zu Blutdrucksteigerung waren nicht erweislich. Sie haben ferner niemals positive Biuretreaktion beobachtet, so daß die evtl. vor-

¹ OPPITZ, H. u. K. KLINKE: Biochem. Z. **149**, 294 (1924).

² CHEVALLIER, P.: Rev. Méd. **43**, 131 (1926). — KLEWITZ, F.: Verh. dtseh. Ges. inn. Med. **33**, 416 (1921).

³ RINGER, M. u. F. P. UNDERHILL: J. of biol. Chem. **48**, 503, 533 (1921).

⁴ HÜLSE, W.: Z. exper. Med. **39**, 413 (1924). — HÜLSE, W. u. H. STRAUSS: Ebenda S. 426.

⁶ BECHER, E. u. E. HERRMANN: Münch. med. Wschr. **72**, 1069, 2178 (1925).

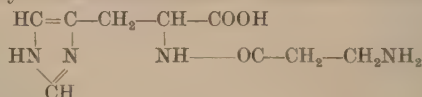
handene Vermehrung nicht auf „Pepton“, sondern nur auf *abiurete Peptide* bezogen werden kann.

Die WIDALSche Schule vertritt die Lehre, daß das Auftreten einer Reihe von Blut- und Gefäßveränderungen, die sie bei manchen Kranken — Leberkranken — nach der Zufuhr von Eiweiß per os beobachteten, und die sie als „*hämoklastische Krise*“ zusammenfaßten, auf den Übertritt von Albumosen- oder peptonartigen Eiweißspaltprodukten in den allgemeinen Kreislauf zurückzuführen sei. Da es sich hier um eine Wirkung der Nahrungsaufnahme handelt, wird die Frage im Abschnitt über Resorption des Nahrungseiweißes besprochen werden.

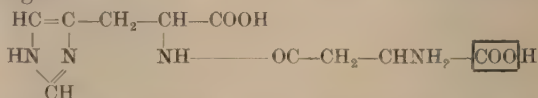
Vorkommen von abiureten Peptiden.

Auch die niederen Peptide, die keine Biuretreaktion mehr geben, kommen im normalen Organismus anscheinend nur in beschränkter Menge vor; manche Beobachtungen weisen jedoch darauf hin, daß ihnen eine erhebliche physiologische Bedeutung zukommt.

Zwei solcher Peptide sind genau bekannt. Das eine ist das *Carnosin*¹, dem die Struktur des β -Alanyl-histidins zukommt. Es kommt zu 0,05 bis 0,43% im fri-

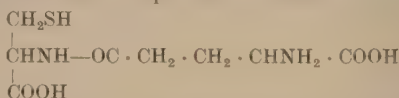


schen Fleische, auch im Herzmuskel vor und bildet so etwa $\frac{1}{3}$ der gesamten Extraktivstoffe². Über seine funktionelle Bedeutung ist noch nichts bekannt. Das Carnosin weicht von den gewöhnlichen Peptiden dadurch ab, daß die eine der beiden in ihm vorgebildeten Aminosäuren eine β -Aminosäure ist, wie sie im Eiweiß bisher niemals gefunden worden sind. Man darf wohl annehmen, daß das Carnosin im Körper aus einem Peptid des Histidins und der Glutaminsäure durch CO_2 -Abspaltung hervorgeht.



Die Beziehungen des Carnosins zum Histidingehalt des Urins sind zweifelhaft (HUNTER²).

Noch größeres Interesse beansprucht das von G. HOPKINS entdeckte *Glu-tathion*, dessen Auffassung als Glutaminy-l-Cystin resp. -Cystein durch die Synthese bestätigt worden ist. Dieses Peptid verdankt seine besonderen Eigenschaften in der Hauptsache seiner Cystinkomponente; es wird deshalb auch beim intermediären Schwefelstoffwechsel besprochen werden.



Zur Bestimmung des *Peptid-N des Blutes* ist HAHN³ so vorgegangen, daß er eine Blutserumprobe mit Phosphorwolframsäure, eine zweite mit Trichloressigsäure entweißte und in den Filtraten den N bestimmte. Trichloressigsäure

¹ BAUMANN, L. u. TH. INGVALDSEN: J. of biol. Chem. **35**, 263 (1918). BAYER, G. u. FRANK-TUTIN: Biochem. J. **12**, 402 (1918).

² MATTHNER, M.: Mh. f. Chem. **34**, 883 (1913). — FÜRTH, O. v. u. TH. HRYNDSCHAK: Biochem. Z. **64**, 172 (1914). — BUBANOVIC, F.: Biochem. Z. **92**, 221 (1914). — HUNTER, G.: Biochem. J. **19**, 34 (1925).

³ HAHN, A.: Berl. klin. Wschr. **58**, 802 (1921) Biochem. Z. **121**, 262 (1921).

soll nur die echten Eiweißkörper niederschlagen. Phosphorwolframsäure auch die Spaltungsprodukte. Die Differenz, der „Doppelstickstoff“ wäre danach ein Maß für die Peptide. Die Methode stimmt also im wesentlichen mit der WOLFF'schen Methode zur Bestimmung der Albumosen und Peptone überein (s. S. 696 und 698), nur daß andere Fällungsmittel zur Verwendung kommen. Sie unterliegt aber auch ähnlichen Bedenken. Die Fällungseigenschaften der beiden verwendeten Reagenzien sind keineswegs genau definiert, doch ist soviel bekannt, daß die Phosphorwolframsäure auch einfache Bausteine (Diaminosäuren) ausfällt, während manche Peptide wohl in Lösung bleiben. Ferner können bei solchen Differenzmethoden die unvermeidbaren Bestimmungsfehler bei der Berechnung sich addieren. HAHN fand bei Gesunden Werte bis zu 10 mg% N. CRISTOL, HÉDON und PUECH¹, die mit einer ganz ähnlichen Methode arbeiteten, fanden im arteriellen Hundeblut nur gegen 2 mg% „Polypeptid-N“. Nach HILLER und VAN SLAYKE² eignet sich für solche Differenzbestimmungen des Polypeptid-N am besten die Kombination von Trichloressigsäure- und Wolframsäure-Fällung; diese Methode hat auch KOTSCHNEFF³ benutzt, und beim Hund Nüchternwerte von 3–4 mg% Polypeptid-N erhalten. S. auch unter IV. Transport der resorbierten Eiweißbausteine in die Gewebe, S. 710.

Ein grundsätzlich wohl vorzuziehendes Verfahren zur Bestimmung der Peptide bietet die Ermittlung der Menge der „gebundenen Aminosäuren“. Hydrolysiert man enteweißtes Blut mit Säuren, so nimmt die Menge des Amino-N zu; diese Zunahme ist hauptsächlich auf peptidartige Stoffe zu beziehen; neben ihnen kommen allerdings noch Stoffe vom Typus der Hippursäure und gebundene Aminopurine in Betracht. Albumosen und Peptone werden, soweit sie bei der Enteweißung nicht mitgefällt wurden, natürlich mitbestimmt; das Verfahren ist von HILSE und STRAUSS (s. oben S. 699) sogar als Peptonbestimmungsmethode verwendet worden; bei negativ ausfallender Biuretprobe wird man den erhaltenen Wert aber allein auf „Peptid-N“ im engeren Sinne beziehen dürfen. Die Bestimmung dieses „gebundenen Amino-N“ mit der gasometrischen Methode hat Zahlen geliefert, die unter 1 mg% liegen, d. h. innerhalb des Bereiches der Fehlergrenzen². Höhere Werte ergab die Verwendung der colorimetrischen Methode von FOLIN³. BECHER und HERMANN³ fanden im menschlichen Blute 2–3 mg% N d. i. ein Drittel bis die Hälfte vom „freien Amino-N“. Der gebundene Amino-N scheint hauptsächlich in den Körperchen vorhanden zu sein. Wenigstens ein Peptid ist hier sicher nachgewiesen, das Glutathion; seine Menge in den Erythrocyten beträgt mindestens 5 mg%⁴, was 0,56 mg% N entspräche. Als besonders reich an Peptiden (wie auch an Aminosäuren) haben sich die kernhaltigen roten Körperchen der Vögel erwiesen. Nach ABDERHALDEN und KÜRTE⁵ adsorbieren die Erythrocyten zugesetzte Peptide. Zu den peptidartigen Substanzen des Blutes dürften auch Stoffe zählen, die gewöhnlich in die Gruppe der *Proteinsäuren* gestellt werden⁶ (s. unten S. 702).

Bei *Krankheiten* kann die Menge dieser gebundenen Aminosäuren vermehrt sein; so manchmal — aber nicht regelmäßig — bei Niereninsuffizienz (BECHER

¹ HILLER, A. u. VAN SLAYKE: J. of biol. Chem. **53**, 253 (1922). — KOTSCHNEFF, N. P.: Arch. f. Psychol. **214**, 343 (1926). — CRISTOL, P., L. HÉDON u. A. PUECH: C. r. Acad. Sci. **182**, 416 (1926).

² BEAL, N.: J. of biol. Chem. **56**, 873 (1923). Siehe auch F. S. SCHWERNER: Z. exper. Path. u. Ther. **21**, 129 (1920).

³ HILSE, W. u. H. STRAUSS: Z. exper. Med. **39**, 426 (1924). — BECHER, E. u. E. HERMANN: Minch. med. Wschr. **72**, 1069, 2178 (1925); **73**, 1230, 1312 (1926).

⁴ HOLDEN, H. F.: Biochemie. J. **19**, 727 (1925).

⁵ ABDERHALDEN, E. u. KÜRTE: Pflügers Arch. **189**, 311 (1921).

⁶ BROWNSKI: Hoppe-Seylers Z. **54**, 548 (1907/08); **58**, 134 (1908/09).

und HERRMANN, s. oben S. 699); ferner bei Leukämie, bei Resorption große Hämatoeme¹ (so auch im normalen Puerperium) und bei Schwangerschafts toxikosen¹ (durchschnittlich 6.4 maximal 8.7 mg % bei nicht gesteigerten Amino-N).

Im Blutserum mit der Doppelstickstoffmethode (s. oben S. 701) arbeitend fand HAHN² eine Steigerung auf mehr als 10 mg % N bei Krankheiten, die mit Eiterung oder sonstigem Gewebszerfall einhergehen (zerfallende Krebse, Bronchopneumonie, Phthise, Nephrose, im Puerperium); PUECH³ bei schweren Infektionen Eiterungen, Nekrosen, bei incarcerierter Hernie: Transsudate gaben negative Reaktion (auch Ascites bei Carcinom); entzündliche Punktionsflüssigkeiten, von allem die eitrigen, enthielten Polyptide.

Im Urin kommen schon unter physiologischen Verhältnissen peptidartige Substanzen vor. HENRIQUES und SÖRENSEN⁴ haben gezeigt, daß durch Säurehydrolyse die Menge des formoltitrierbaren Stickstoffs im Harn erhöht wird, dieses Plus, das beim Menschen 8.9–28.3% des gesamten Amino-N betragen kann, ist im wesentlichen als *Peptidstickstoff* aufzufassen (s. oben S. 701). ABDERHALDEN und PREGL⁵ haben aus menschlichem Urin eine Verbindung gewonnen, die bei der Hydrolyse reichlich Glykokoll, ferner Alanin, Leucin, Phenylalanin, Glutaminsäure und wahrscheinlich auch Asparaginsäure lieferte. Über die Natur und die physiologische Bedeutung der Harnpeptide ist noch wenig bekannt. Man darf vermuten, daß es sich um Produkte des intermediären Stoffwechsels handelt, die durch den Harn in ähnlicher Weise verloren gehen wie ein Teil der Aminosäuren. Doch ist vorläufig nicht ausgeschlossen, daß es sich doch um Endprodukte handelt, die der Körper nicht weiter verwerten kann. Jedenfalls sind von ihrer Erforschung Aufklärungen über den Zwischenstoffwechsel zu erhoffen.

Anhang: Proteinsäuren.

Einen sehr wesentlichen Teil der peptidartigen Substanzen des Harns machen zweifellos Substanzen aus, die bis jetzt meist als „*Proteinsäuren*“ zusammengefaßt wurden⁶. Es sollte sich dabei um eine Gruppe von N- und S-haltigen Säuren handeln, die dadurch charakterisiert seien, daß ihre Ba-Salze in Wasser löslich, in Alkohol aber unlöslich sind; ferner durch ihre Fällbarkeit mit Quecksilberacetat bei schwach alkalischer Reaktion. Zum Unterschied von den Albumosen und den höheren Peptiden geben sie keine Biuretreaktion. Ferner besitzen sie kolloiden Charakter; sie sollten den Hauptteil der N-haltigen Harnkolloide ausmachen. Die einzelnen Fraktionen, die sich hauptsächlich durch ihre Fällbarkeit mit verschiedenen Metallsalzen unterscheiden, wurden als Oxyproteinsäure, Antoxyproteinsäure, Uroferriinsäure bezeichnet. Um chemische Individuen handelt es sich dabei offenbar nicht. Das haben vor allem neue Untersuchungen von EDLBACHER⁷ erwiesen: nach ihnen liegen hier völlig verschiedenartige Substanzen vor. Genauer untersucht wurden von ihm bisher die Fraktionen der „Oxyproteinsäure“ und der „Antoxyproteinsäure“. Die erste ließ sich weiter in drei Fraktionen zerlegen: ihr N ist zum größten Teil in harnstoffartiger Bindung

¹ SCHLOSSMANN, H. S.: Z. exper. Med. **47**, 487 (1925).

² HAHN, A.: Zitiert auf S. 700.

³ PUECH, A.: Zitiert nach Kongreß-Zbl. inn. Med. **44**, 56 (1926).

⁴ HENRIQUES: Hoppe-Seylers Z. **60**, 1 (1909). — HENRIQUES u. SÖRENSEN: Ebenda **63**, 27 (1909).

⁵ ABDERHALDEN, E. u. PREGL: Hoppe-Seylers Z. **46**, 1 (1905).

⁶ BONDZYNSKI, ST. u. R. GOTTLIEB: Zbl. med. Wiss. **35**, 578 (1897). GAWINSKI: Hoppe-Seylers Z. **58**, 454 (1909).

⁷ EDLBACHER: Hoppe-Seylers Z. **120**, 71 (1922); **121**, 186 (1923); **131**, 177 (1923); **144**, 278 (1925). — Siehe auch L. BRINGS: Biochem. Z. **154**, 35 (1924).

zugegen¹: Aminosäuren enthält die „Oxyproteinsäure“ höchstens in Spuren. Die „Antoxyproteinsäure“ dagegen liefert bei der Hydrolyse reichlich Monoaminosäuren, ferner Histidin, Lysin und Arginin, sie hat also einen peptidartigen Charakter. VAN SLYKE hat in den „Oxyproteinsäuren“ auch Cystin gefunden. Sie sollen besonders reich an freien Aminosäuregruppen sein² (44,3% des gesamten N sei in dieser Form vorhanden).

Die Menge des „Proteinsäuren-N“ im normalen Harn wird von den verschiedenen Untersuchern verschieden angegeben (s. unten).

Eine Aufklärung der Natur und der Bedeutung der „Proteinsäuren“ wäre für die Auffassung mancher Beobachtungen aus der *Pathologie* von Wichtigkeit. TÖPFER³ hat zuerst die Vermutung ausgesprochen, die Steigerung des Nicht-Harnstoff-Stickstoffs im Harn von Krebskranken könnte auf einer Vermehrung der „Oxyproteinsäure“ beruhen. SALOMON und SAXL⁴ haben dann in der Tat in solchen Urinen mehr Oxyproteinsäure gefunden. Im Harn des Gesunden macht nach ihnen der „Oxyproteinsäure-N“ 1–2% des Gesamt-N aus, bei Carcinomatösen dagegen etwa 3½%; eine Vermehrung fanden sie auch im Harn von Schwangeren. Nach SASSA⁵ liegen die normalen Werte bei 4,5%, die Werte bei Krebskranken und Phthisikern zwischen 5 und 9,6% des Gesamt-N. DAMASK⁶ fand bei Normalen 1,5–2,7%, bei Krebskranken 2,8–4,7%. FÜRTH⁷ gibt für physiologische Verhältnisse einen Prozentsatz von 2,5–3,6% des Total-N an. Bei der Beurteilung der vorliegenden Angaben wird man nicht vergessen dürfen, daß der Anteil dieser Substanzen am Gesamt-N auch beim Gesunden je nach der Art der Ernährung vielleicht in sehr weiten Grenzen schwankt. Für die Ausscheidung des „Neutralschwefels“, zu dem die Oxyproteinsäuren zu rechnen sind, und der bei Krebskranken ebenfalls erhöht gefunden wurde, ist diese Tatsache wohl bekannt. Untersuchungen über die Menge der „Proteinsäuren“ im Eiweißminimum scheinen noch völlig zu fehlen.

Mit der Vermehrung der Proteinsäurefraktion bei Krebskranken wäre auch die zuerst von SALKOWSKI⁸ beschriebene Steigerung des „kolloidalen Stickstoffs“ im Harn bei Carcinom erklärt.

Noch nicht geklärt sind die Beziehungen der „Proteinsäuren“ zu dem normalen Harnfarbstoff, dem *Urochrom* resp. zu seiner Vorstufe, dem *Urochromogen*. Diese Substanz hat ebenfalls kolloidalen Charakter, ist adialysabel und enthält N und Schwefel. BONDZYNSKI⁹ und DOMBROWSKI⁷ haben sie als zur Oxyproteinsäure gehörig betrachtet. GARROD⁸ hat gefunden, daß das Urochrom starke Xanthoproteinreaktion gibt; er hat es deshalb zu den aromatischen Verbindungen

¹ Nach GIEDROYE [Bull. Soc. de Chim. biol. 8, 222 (1926)] soll sich jedoch der Harnstoff aus der „Oxyproteinsäure“-Fraktion durch ausgiebige Extraktion mit Alkohol völlig entfernen lassen.

² BROWINSKI, J. u. S. DOMBROWSKI: Hoppe-Seylers Z. 77, 92 (1912).

³ TÖPFER: Wien. klin. Wschr. 5, 49 (1892). — SALOMON u. SAXL: Beiträge zur Carcinomforschung, Heft 2. — KONDO: Ebenda, Heft 3. — FALK, SALOMON u. SAXL: Med. Klin. 6, 510 (1910).

⁴ SASSA, R.: Biochem. Z. 64, 195 (1914). — DAMASK, M.: Wien. klin. Wschr. 28, 499 (1915).

⁵ v. FÜRTH: Biochem. Z. 69, 448 (1915).

⁶ SALKOWSKI, E.: Berl. klin. Wschr. 42, 1581, 1618 (1905); 47, 1746, 2297 (1910). — KONO, Hoppe-Seylers Z. 73, 416 (1911). — GROSS u. REH: Med. Klin. 7, 778 (1911). — ISHIOKA: Med. Klin. 7, 1548 (1911). — CAFORIO: Berl. klin. Wschr. 48, 1843 (1911). — EINHORN, KAHN u. ROSENBLUM: Arch. Verdauungskr. 17, 557 (1911). — S. auch M. LABBÉ u. MOUTAFER: Zitiert auf S. 690.

⁷ BONDZYNSKI: Chem. Zbl. 1910 II. — DOMBROWSKI: Hoppe-Seylers Z. 54, 188, 390 (1907) u. s.

⁸ GARROD, A. E.: Proc. roy. Soc. 55, 394 (1894).

gestellt. Nach den Untersuchungen von H. FISCHER¹ liefert es bei totaler Säurehydrolyse Arginin, Histidin, Tyrosin, äußerst wenig Leucin und reichlich Melanin, hat also polypeptidartigen Charakter. Von den gewöhnlichen Polypeptiden würde es sich allerdings — ebenso wie die „Proteinsäuren“ — durch die kolloidalen Eigenschaften und den negativen Ausfall der Biuretreaktion unterscheiden. Im Gegensatz zur „Oxyproteinsäure“ ist die Menge des freien Amino-N gering (10% des Gesamt-N). Ein dem Urochrom sehr ähnlicher oder mit ihm identischer Farbstoff kommt im Harn von Porphyrinkranken oft in großer Menge vor. H. FISCHER hat den Gedanken geäußert, daß er hier als Abbauprodukt des Eiweißanteils des Hämoglobins zu deuten sei (wie das Porphyrin als Abbauprodukt der „prothetischen“ Gruppe). WEISS² hat übrigens schon lange die Lehre vertreten, das Urochrom resp. das Urochromogen sei ein intermediäres, dem Gewebezzerfall entstammendes, phenylalaninhaltiges Stoffwechselprodukt. Als charakteristische Probe für das Urochromogen hat er die Gelbfärbung mit 1‰er KMnO_4 -Lösung beschrieben. In rein colorimetrischen Vergleichen von Harnen bei verschiedener Ernährung fand PELKAN³, daß die tägliche Menge des Urochroms bei eiweißarmer Kost erheblich abnimmt, bei Eiweißzulage (aber nicht bei Gelatinezulage) ansteigt; er hält danach das Urochrom für ein Abbauprodukt des Nahrungseiweißes. Nach WEISS² liegt das Urochrom auch der *Diazoreaktion* zugrunde, die in normalen, besonders aber in gewissen pathologischen Harnen zu beobachten ist. Als sichergestellt darf gelten, daß das zum Teil für die Diazoreaktion des normalen Harnes (mit Diazobenzolsulfosäure und Natriumcarbonat nach PAULY) gilt; sie dürfte sich im wesentlichen durch den Histidingehalt des Urochroms (s. oben) erklären, doch enthält normaler Harn auch freies Histidin (sich oben S. 681). MASSLOW⁴ und FÜRTH⁴ haben den endogenen Ursprung des Trägers dieser normalen Diazoreaktion wahrscheinlich gemacht. Die eigentliche EHRLICHsche Diazoreaktion in gewissen *pathologischen* Harnen (mit Sulfanilsäure, HCl , NaNO_2 und NH_3) kann dagegen nicht einfach als eine Verstärkung der normalen Diazoreaktion angesehen werden, ihr liegen verschiedene Substanzen zugrunde (s. unten S. 893).

III. Resorption der Eiweißbausteine im Darm.

Das Eiweiß der Nahrung ist, wenn nicht die einzige, so doch sicher die weitau wichtigste Quelle für den Aufbau des Körpereiweißes. Das ergibt sich ohne weiteres aus der altbekannten Tatsache, daß auch bei reichlichster sonstiger Nahrungszufuhr die Aufrechterhaltung des Körperbestandes unmöglich ist, wenn nicht eine bestimmte Menge von Eiweiß — oder von Eiweißbausteinen — gegeben wird.

Die Erörterung der Frage, *wie aus den Nahrungseiweiß das Körpereiweiß aufgebaut wird*, muß ihren Ausgang nehmen von der Form, in der das Nahrungseiweiß im Verdauungskanal zur Resorption kommt. Gegenwärtig kann als sicher gestellt gelten, daß die Eiweißkörper nicht in unveränderter Form aufgesaugt werden. Wohl hat man nach Genuß reichlicher Mengen von Eiereiweiß dieses Protein im Urin nachweisen können⁵ und nach Verfütterung von Elastinalbumose und Elastin bei Hunden die charakteristische Hemielastinprobe im Blut und in

¹ FISCHER, H. u. W. ZERWECK: Hoppe-Seylers Z. **131**, 176 (1924).

² WEISS, M.: Erg. inn. Med. **22**, 139 (1922).

³ PELKAN, K. F.: J. of biol. Chem. **43**, 237 (1920).

⁴ MASSLOW: Biochem. Z. **10**, 306 (1915). — FÜRTH, O.: Ebenda **96**, 269 (1919).

⁵ BERNARD, CL.: Leçons sur les propriétés physiologiques et les alterations pathologiques des liquides de l'organisme **2**, 142. Paris 1859.

verschiedenen Organen positiv gefunden¹; aber das sind Ausnahmefälle, welche Eiweißkörper betreffen, die sich auch in anderer Hinsicht atypisch verhalten. Daß die Nahrungsproteine im allgemeinen nicht als solche in den allgemeinen Kreislauf gelangen, geht daraus hervor, daß nach einer Eiweißmahlzeit alle diejenigen Folgeerscheinungen ausbleiben, die nach *parenteraler* Zufuhr von Eiweiß eintreten: die Bildung von „Schutzfermenten“² und die Bereitschaft zum anaphylaktischen Shock bei einer in bestimmtem Abstände folgenden Zweitinjektion. Auch lassen sich per os gegebene Eiweißkörper mit der so empfindlichen Präcipitinreaktion im Blut in der Regel nicht nachweisen; einzelne positive Befunde betreffen wieder atypische Eiweißkörper oder haben keine Bestätigung erfahren³. Daraus ergibt sich, daß das Eiweiß der Nahrung vor der Aufnahme in den allgemeinen Kreislauf in weitgehender Weise verändert wird.

Abweichend ist das Verhalten von neugeborenen Tieren und Menschen. Hier ist körperfremdes per os eingeführtes Eiweiß im Blute mit biologischen Methoden nachgewiesen worden; bei älteren Säuglingen gelingt das nur, wenn Magendarmstörungen vorliegen⁴.

Noch nicht endgültig erledigt ist die Frage, *wie weit die hydrolytische Aufspaltung des Nahrungsweißes bei der Verdauung geht*. Ursprünglich hatte man angenommen, daß im Darmtrakt größere Bruchstücke, „Peptone“ entstehen, die dann resorbiert würden. Durch die Arbeiten von KUTSCHER und SEEMANN⁵ und von O. COHNHEIM⁶ ist eine andere Anschauung angebahnt worden. Sie zeigten, daß im Darm die Bedingungen für eine *vollständige Aufspaltung* der Proteine bis in die einzelnen „Bausteine“ gegeben sind. Im Darminhalt konnten die verschiedenen Aminosäuren, auch die am schwersten abspaltbaren (Phenylalanin, Prolin) nachgewiesen werden. Durch fortgesetzte Einwirkung von Verdauungsenzymen kann die empfindliche Biuretreaktion zum Verschwinden gebracht werden. Damit ist allerdings noch nicht erwiesen, daß die Verdauungsenzyme imstande sind, die Eiweißkörper wirklich quantitativ bis in ihre einzelnen Bausteine aufzuspalten, etwa so, wie das durch Säurehydrolyse gelingt; denn die einfachen Peptide geben vielfach keine Biuretreaktion mehr. Zur Zeit der erwähnten Untersuchungen fehlten noch Methoden, um diese Frage zu entscheiden. In neuen Untersuchungen hat ELLINGHAUS⁶ bei vergleichenden Versuchen mit enzymatischer Spaltung und mit Säurehydrolyse gefunden, daß bei der Fermentverdauung $\frac{2}{3}$ des Stickstoffs nicht bis zu den Aminosäuren abgebaut werden; auch WALDSCHMIDT-LEITZ und SIMONS⁷ haben durch langdauernde aufeinanderfolgende Einwirkung von Pepsin, Trypsin und Erepsin keine vollständige Zerlegung von Casein in seine Bausteine erreicht; sie lassen allerdings die Möglichkeit offen, daß das bei Verwendung größerer Enzymmengen doch vielleicht gelingt.

Aber selbst wenn in vitro eine wirklich vollständige Hydrolyse von Eiweiß durch Verdauungsfermente gelingen sollte, so wäre damit noch nicht bewiesen, daß eine solche auch bei der natürlichen Verdauung im Darm statthat. Gewiß

¹ BORCHARDT: Hoppe-Seylers Z. **51**, 506 (1907); **57**, 305 (1908).

² Lit. s. bei ABDERHALDEN: Die Abderhaldensche Reaktion. Berlin 1922.

³ ASCOLI, M. u. A. BONFANTI: Münch. med. Wschr. **50**, Nr 41 (1903). — ASCOLI u. VIGANO: Hoppe-Seylers Z. **39**, 283 (1903). — DOBIE u. PORAT: J. Physiol. et Path. gén. **14**, 1049.

⁴ GANSHOFER u. J. LANGER: Münch. med. Wschr. **51**, 1497 (1904). — LUST, F.: Jb. Kinderheilk. **77**, 243, 383 (1913). — PFAUNDLER, M. v. u. H. SCHUBEL: Wschr. Kinderheilk. **30**, 55 (1921). — GRULEE, C. G. u. B. E. BONAR: Amer. J. Dis. Childr. **21**, 89 (1921).

⁵ KUTSCHER u. SEEMANN: Hoppe-Seylers Z. **34**, 528 (1901/02). — COHNHEIM, O.: Ebenda **49**, 64 (1906); **51**, 415 (1907).

⁶ ELLINGHAUS, J.: Hoppe-Seylers Z. **145**, 40 (1925). — WALDSCHMIDT-LEITZ u. SIMONS: Ebenda **156**, 99 (1926).

sind die Bedingungen für die Enzymwirkung im Darm insofern viel günstiger als hier die Spaltungsprodukte immer wieder durch Resorption entfernt werden, so daß ihre hemmende Wirkung auf den Fermentprozeß wegfällt; andererseits wurden die Reagensglasversuche viel länger fortgeführt, als für die Verdauung im Darm in Betracht kommt.

Zunächst war die Frage zu entscheiden, ob der Körper denn überhaupt mit vollständig aufgespaltenem Eiweiß sich erhalten kann, oder ob er auf die Zufuhr größerer Eiweißbruchstücke angewiesen ist. O. LÖWI hat das Verdienst, diese Frage aufgeworfen und untersucht zu haben. HENRIQUES und HANSEN haben solche Untersuchungen fortgesetzt, vor allem aber hat ABDERHALDEN mit seinen Schülern sie in größtem Stile weitergeführt. Nach seinen Arbeiten ist endgültig erwiesen, daß das *Nahrungseiweiß durch ein Gemisch von einzelnen „Bausteinen“ vollständig ersetzt werden kann*¹. Zunächst wurde Eiweiß verwendet, das durch Verdauungsfermente bis zum Verschwinden der Biuretreaktion aufgespalten worden war; später auch durch Säure völlig hydrolysiertes Protein, endlich Gemische von reinen Aminosäuren. Es gelang in langdauernden Versuchen, nicht nur Stickstoffgleichgewicht, sondern — bei wachsenden Tieren und nach vorausgegangenem Hunger — sogar Stickstoffansatz zu erzielen, mit Aminosäuren als einziger Stickstoffquelle. Selbst mit intravenös injizierten Aminosäuren vermag der Körper sich zu erhalten². Der Organismus hat also die Fähigkeit, seinen Bedarf an Eiweiß aus reinen Aminosäuren vollkommen aufzubauen.

Mit dieser Feststellung ist jedoch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß unter natürlichen Verhältnissen doch auch größere Eiweißbruchstücke peptidartiger, vielleicht sogar albumosenartiger Natur zur Aufsaugung kommen und für die Zwecke des Körpers Verwendung finden. Auch das oben betonte Fehlen von „Schutzfermenten“ und von Sensibilisierungsvorgängen, wie sie nach parenteraler Proteinzufuhr eintreten, beweist nur, daß vom Darm aus kein unverändertes Eiweiß in den allgemeinen Kreislauf übertritt; dagegen ist es wohl möglich, sogar nicht unwahrscheinlich, daß polypeptidartige Spaltungsstücke, die die spezifischen Eigenschaften des Eiweißes nicht mehr besitzen, in die Säfte und in die Gewebe des Körpers übergehen. Ferner ist es denkbar, daß selbst größere noch nicht völlig denaturierte Eiweißbruchstücke unverändert in die Darmschleimhaut oder auch in das Blut der Pfortader kommen, und erst in der Darm resp. in der Leber eine weitere Umwandlung erfahren. Diese zweite Möglichkeit erscheint allerdings unwahrscheinlich, weil Immunisierungsvorgänge auch dann ausbleiben, wenn man Eiweißkörper Hunden mit Ecksher Fistel verabreicht, bei denen das Pfortaderblut direkt in den allgemeinen Kreislauf kommt.

Eine Klärung dieser Frage war nur durch analytische Untersuchung des Blutes — des Pfortaderblutes, Lebervenenblutes und des Blutes im allgemeinen Kreislauf — nach Eiweißaufnahme zu erwarten.

Derartige analytische Blutuntersuchungen schienen zunächst sehr wenig Aussicht auf Erfolg zu haben. Man rechnete aus, daß bei dem raschen Strömen des Blutes in der Pfortader auch bei reichlicher Resorption von Eiweißbruchstücken deren Konzentration im Portalblut immer so gering bleiben würde, daß die verfügbaren Methoden zu ihrem Nachweis nicht ausreichen könnten³; und ähnlich schlechte Aussichten boten sich für die Untersuchung des Blutes im allgemeinen Kreislauf.

¹ LÖWI, O.: Arch. f. exper. Path. **48**, 303 (1902). — HENRIQUES u. HANSEN: Hopp-Seylers Z. **43**, 417 (1905); **48**, 383 (1906); **54**, 406 (1907/08). — ABDERHALDEN: Lehrb. physiol. Chem., 5. Aufl., 1. T., **1923**, 495.

² HENRIQUES u. ANDERSEN: Hoppe-Seylers Z. **88**, 357 (1913).

³ BERGMANN, G. v. u. L. LANGSTEIN: Hofmeisters Beitr. **6**, 27 (1904).

Schließlich hat man aber doch Methoden ausgearbeitet, mit denen auch ganz kleine Mengen von Eiweißspaltprodukten nachweisbar sein mußten (s. oben Abschnitt I und II). Man hat auf diese Weise nach Zufuhr von Aminosäuren-ge-mischen oder von Eiweiß eine Zunahme der Aminosäuren im zirkulierenden Blut festgestellt (s. S. 678). Albumosen hat man im allgemeinen Kreislauf auch nach Eiweißmahlzeiten nicht nachweisen können; der positive Befund NOLFS nach reichlicher Zufuhr von Albumosen in den Darm entspricht nicht natürlichen Ernährungsbedingungen. Eine Zunahme des *Polypeptidgehaltes* des Pfortaderblutes nach Eiweißfütterung haben HANNAERT und WODON¹ festgestellt (neben einer beträchtlichen Steigerung des Amino-N); sie bedienten sich der Bestimmung des Amino-N vor und nach Hydrolyse im Autoklaven. Sie fanden z. B. nach Verfütterung von 500 g Fleisch an Hunde im Portalblut 3,7–7,2 mg% Polypeptid-N, während sie sonst Polypeptide im Blut vermißten. Mit einer anderen Technik haben CRISTOL, HÉDON und PRECH¹ nach Peptonfütterung eine starke Zunahme von Polypeptid im Pfortaderblut gefunden, z. B. von 4,0 auf 10,6 mg% N, während im Blut des großen Kreislaufes nur ganz niedrige Werte erhalten wurden (z. B. 2 mg%). KOTSCHNEFF¹ hat an angiotomierten Hunden nach Fleischfütterung ebenfalls eine erhebliche Zunahme des Polypeptid-N in der Pfortader, aber auch in anderen Gefäßgebieten erhoben.

Nach diesen Befunden scheint es, daß in der Tat bei der Verdauung nicht nur reine Aminosäuren in die Pfortader übertreten, sondern auch größere Bruchstücke, die dann in der Leber verarbeitet werden. Ob es sich dabei nur um niedere Peptide handelt, oder auch um höhere (Albumosen, Peptone), lassen die angewendeten chemischen Methoden nicht entscheiden. Unveränderte Nahrungsproteine würden bei der verwendeten Technik überhaupt nicht mitbestimmt worden sein. Es ist aber noch der Einwand möglich, daß die nach Eiweißzufuhr in vermehrter Menge gefundenen Polypeptide nicht als solche aus dem Darm resorbiert, sondern erst in der Darmwand aus aufgenommenen Aminosäuren synthetisch aufgebaut worden sind. Diese Deutung wird dadurch gestützt, daß KOTSCHNEFF einen solchen Anstieg der Polypeptide auch nach Zufuhr von reinen Aminosäuren feststellen konnte. Damit würde die alte Lehre von der synthetischen Tätigkeit der Darmwand doch in gewissem Maße zu Recht bestehen.

Noch bevor diese neuen analytischen Methoden zur Verfügung standen, haben WIDAL und seine Mitarbeiter² versucht, ob es nicht mit *biologischen* Methoden gelänge, Produkte unvollkommener Eiweißspaltung im Blute nachzuweisen. Sie fütterten Hunde mit 500 g gekochten Fleisches, entnahmen 1–2 Stunden später Blut aus der Pfortader und injizierten es in die V. femoralis desselben Tieres. Sie beobachteten darauf dieselben Erscheinungen, wie sie nach parenteraler Peptoninjektion (oder Eiweißinjektion) eintreten und wie sie zuerst von SCHMIDT-MÜHLHEIM³ beschrieben worden sind. Die Symptome betreffen hauptsächlich das Blut und die Gefäße. Der ganze Symptomenkomplex wird von der WIDAL'schen Schule als „*hamoklastische Krise*“⁴ bezeichnet. Am empfindlichsten und am einfachsten zu ermitteln ist die Abnahme der Leukocyten. WIDAL und seine Mitarbeiter schlossen aus ihren Versuchen, daß in den ersten 2 Stunden

¹ HANNAERT u. WODON: C. r. Soc. Biol. **88**, 636 (1923). CRISTOL, P., L. HÉDON u. A. PRECH: Zitiert auf S. 701. — KOTSCHNEFF, N. P.: Zitiert auf S. 701.

² WIDAL, ABRAHI u. JANGOVESCO: C. r. Acad. Sci. **182**, 416 (1926).

³ SCHMIDT-MÜHLHEIM: Arch. Physique biol. **1880**, 33. — Siehe auch M. RINGER u. F. P. UNDERHILL: J. of biol. Chem. **48**, 503 (1921).

⁴ Zusammenfassende Darstellungen über die hamoklastische Krise WIDAL's. MÜLLER, H.: Schwed. med. Wschr. **4**, 257 (1923). — KÄMMERER, H.: Allergische Diathese u. allergische Erkrankungen, S. 88. München 1926; hier auch Literaturangaben.

der Eiweißverdauung erhebliche Mengen nicht völlig verdauter Eiweißkörper (natives Eiweiß, Albumosen oder Peptone) in das Pfortaderblut gelangen: Giftwirkung des Portalblutes entsprach in ihren Versuchen der einer 3.5 pro. Peptonlösung. In den späteren Stadien der Verdauung waren diese Erscheinungen nicht mehr nachweisbar. Die Autoren folgern weiter, daß dieses unvollkommen hydrolysierte Eiweiß von der Leber aufgespalten oder zurückgehalten werden, „proteopektische“ oder „proteophylaktische“ Funktion der Leber. Diese Forderung gründen sie darauf, daß bei Tieren, deren Leber durch Anlegung einer Eschen Fistel ausgeschaltet ist, nach Zufuhr einer Eiweißmahlzeit die Erscheinung der „hämoklastischen Krise“ eintreten. Und ebenso treten sie bei Menschen an deren Leber durch Krankheitsprozesse geschädigt ist.

WIDAL und seine Mitarbeiter gingen dabei folgendermaßen vor: Sie gaben den Kranken morgens nüchtern 200 ccm Milch auf einmal zu trinken und untersuchten dann innerhalb der nächsten 3 Stunden den Blutdruck und das Blut.

Den Hauptwert legten sie dabei auf den Nachweis der Leukopenie (Zählung nach 40, 60 und 90 Minuten). Bei ausgesprochener Lebererkrankung haben sie eine Senkung auf $\frac{3}{4}$ – $\frac{1}{4}$ des Ausgangswertes fast niemals vermißt. Die Untersuchung des morphologischen Blutbildes ergibt eine „Umkehrung der Leukocytenformel“ in dem Sinne, daß die Zahl der neutrophilen Zellen und der Monocyten stark abnimmt¹, während die der Lymphocyten fast unverändert bleibt. Diese Umkehrung der Leukocytenformel fand WIDAL nur im Capillarblut, nicht im Venenblut. Er nimmt an, daß eine Kontraktion der Capillaren – wie sie sich auch in der Blässe des Gesichtes zu erkennen gibt – den neutrophilen Zellen und den Monocyten als den großen Zellen den Zugang zur Peripherie sperrt. Dazu kommt weiter: Abnahme der Zahl der Blutplättchen²; Veränderungen in der Blutgerinnbarkeit und zwar bei geringerem Grad der Störung Steigerung derselben, bei höherem Grad Ungerinnbarwerden des Blutes. Ferner ist Nichtretractibilität des Blutgerinnsels im Reagensglas zu beobachten, Wiederflüssigwerden des koagulierten Blutes nach 3–4 Stunden im Brutschrank bei 37°. Weitere Veränderung betreffen die Abnahme des refraktometrischen Wertes des Bluteserums, Vermehrung des Albumins und Verminderung des Globulins³. WIECHMANN und v. SCHÖDER⁴ haben dem Symptomenbild eine Steigerung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen hinzugefügt; TROISIER⁵ eine Herabsetzung der Oberflächenspannung von Blut und Urin. Ein wichtiges leicht kontrollierbares Zeichen ist ferner ein Absinken des arteriellen Blutdruckes um 10–30 mmHg. – Alle diese Erscheinungen sind vorübergehender Charakter. Charakteristisch ist auch, daß nach vorhergegangener Injektion von Pepton die Krise nicht eintritt. Das Wesen dieses „Shocks“ bei der „hämoklastischen Krise“ sieht WIDAL ebenso wie das der übrigen „Shock“-Formen in einer Veränderung des physikalischen Aufbaus des Blutkolloide. Er stellt diese Veränderungen beim Shock als physikalische Störungen den chemischen Störungen bei den Vergiftungen gegenüber. KOPACZEWSKI⁶ hat Veränderungen der Blutkolloide mit physikalisch-chemischen Methoden direkt nachgewiesen: Veränderung der Oberflächenspannung, der elektrischen Ladung der Kolloide, der Viscosität und der Micellenstruktur des Protoplasmas. Nach WIDAL beschränkt sich diese Veränderung der Kolloide nicht auf das Blut („choc sanguin“), sondern betrifft auch die Kolloide der Gewebe („choc tissulaire“), so daß ganz allgemein von einer „Kolloidoklasie“ gesprochen werden könne.

WIDAL und seine Mitarbeiter fanden, daß diese Erscheinungen der hämoklastischen Krise bei Kranken auch „dissoziiert“ von anderen Leberstörungen auftreten können; als erstes Symptom einer Lebererkrankung oder als letztes, das noch eine Zeitlang zurückbleibt, wenn alle anderen Krankheitszeichen bereits verschwunden sind; z. B. beim lateralen catarrhalis oder bei Salvarsanschädigung der Leber. Sie fanden die Verdauungshämoklastik regelmäßig bei jeder Salvarsanbehandlung als empfindlichstes Zeichen eines im übrigen latenten „Hepatitis“. Auch bei anderen Zuständen, z. B. bei akuten Infektionskrankheiten, Tuberkulose, hämorrhagischer Diathese, nach der Narkose usw. stellten sie V

¹ Nach SCHIFF [C. r. Soc. Biol. **87**, 1266 (1922)] sind dagegen die großen mononucleären Zellen häufig vermehrt.

² CATTOPETTI: Rev. Méd. **1923**, 722.

³ WIDAL, ABRAMI u. BRISSAUD: Presse méd. **28**, 181 (1920).

⁴ WIECHMANN u. E. v. SCHÖDER: Klin. Wschr. **2**, 261 (1923).

⁵ TROISIER: Bull. Soc. mém. Hôp. Paris **37**, 1390 (1921).

⁶ KOPACZEWSKI: C. r. Soc. Biol., 25. Juli 1914, 25. Juli 1919. – C. r. Acad. Sc. **4**, Aug. **1919**, 250. – Rev. Méd. **1922**, 3/4. Siehe auch BAUER: Dtsch. med. Wschr. **1519** (1921).

Verdauungshämoklasie fest und betrachteten sie als empfindliches, sicheres und diagnostisch außerordentlich bedeutungsvolles Zeichen einer Leberstörung.

Die Lehre WIDALS fand zunächst von verschiedenen Seiten Bestätigung und Erweiterung. So sollte aus ihr hervorgehen, daß bei vielen anscheinend gesunden Schwangeren eine latente Leberstörung vorliege; daß das Bronchialasthma auf einer Störung der proteolytischen Leberfunktion beruhe, daß die hämoklastische Krise den Nachweis von Leberstörungen bei Erkrankungen des Corpus striatum führen lasse und ferner erlaube, Störungen des eigentlichen Leberparenchyms von solchen des reticulo-endothelialen Apparates zu unterscheiden usw. Doch bald regte sich der Widerspruch. Es ergaben sich mehr oder weniger zahlreiche Versager; selbst bei ganz schweren Lebererkrankungen (Leberatrophy) blieb die Krise manchmal aus. Man wies auf die zahlreichen Fehlerquellen des Verfahrens hin, insbesondere bei der Feststellung der Leukopenie, die von WIDAL als einfachstes und bestes Kennzeichen der Krise bezeichnet und die von der Mehrzahl der Autoren allein berücksichtigt worden war. Man stellte in eingehenden Untersuchungen fest, daß auch ohne jeden Eingriff die Ergebnisse der Leukozytenzahlungen recht beträchtlichen Schwankungen unterliegen. Die Diskussion ergab ferner, daß Leukopenie vor allem durch Beeinflussung des Nervensystems zustande kommen kann, in erster Linie durch Erregung des Parasympathicus; so bei Reizung des Vagussystems durch Pilocarpininjektion oder bei Darreichung von Gallensäuren; daß das verzögernde Atropin und das sympathicusreizende Adrenalin dagegen das Zustandekommen der Verdauungshämoklasie verhindern kann. Auf diese Weise erklärt sich das häufige Vorkommen der Verdauungshämoklasie (des „Leuko-Widal“) bei Vagotonikern, bei der „physiologischen Vagotonie“ des Kindesalters und der Schwangerschaft, beim Asthma bronchiale usw. Ferner fand man Leukopenie nach intracutanen Injektionen verschiedener, auch nicht eiweißhaltiger Lösungen. WORMS¹ konnte schon durch ausgedehnte Dermographie auf Brust- und Rückenhaut starke Änderungen der Leukozytenzahl im Capillarblut herbeiführen. GLASER² erzeugte „Verdauungsleukopenie“ (auch „Verdauungsleukocytose“) auf rein psychischem Wege, in dem er die Gedanken seiner Patienten eindringlich auf das Essen lenkte. Bei all diesen verschiedenen Leukopenien handelt es sich, wie schon WIDAL für die hämoklastische Krise betont hat, nicht um ein wirkliches Zugrundegehen, sondern nur um eine abnorme Verteilung der Leukozyten³; nach CORI und MAUTNER⁴ spielt dabei der Krampf der Lebervenen eine Rolle.

WIDAL und seine Mitarbeiter haben allerdings gegenüber diesen abweichenden Ergebnissen ihren Standpunkt festgehalten⁵; auf Grund ihrer klinischen Erfahrung stellen sie das Vorkommen einer digestiven Leukopenie bei einfacher Vagotonie in Abrede; auf Grund von eigenen Injektionsversuchen mit Adrenalin und Atropin verneinen sie den Zusammenhang zwischen Tonus des Nervensystems und hämoklastischer Krise.

Die WIDALsche Deutung der Verdauungshämoklasie ist aber auch dadurch erschüttert worden, daß bei Leberinsuffizienz eine hämoklastische Krise nicht nur durch Eiweißgaben, sondern auch durch Zufuhr von Fett, Zucker, Harnstoff, Bolus, Wasser, sowie durch Massage der Leber ausgelöst werden kann⁶. Bei Diabetikern hatte WIDAL selbst gefunden, daß Zuckergabe eine Krise herbeiführt⁷.

Nach diesen Erfahrungen kann der Verdauungsleukopenie kein gesicherter Wert für die Aufdeckung von Funktionsstörungen der Leber zugesprochen werden. Von der vorübergehenden Blutdrucksenkung ist ebenfalls bekannt, daß sie ein sehr vieldeutiges, durch psychische Einflüsse auslösbares Phänomen ist. Bei refraktometrischen Serumuntersuchungen hat STAHL⁸ keine Gesetzmäßigkeiten erkennen können; die Brauchbarkeit der beschleunigten Blutkörperchensenkung ist bestätigt, aber auch angezweifelt worden⁹.

¹ WORMS: Med. Klin. **19**, 1087 (1923).

² GLASER: Med. Klin. **20**, 535 (1924). — SONDEX: Hosp.tid. (dan.) **1924**, Nr 23.

³ MÜLLER, E. F.: Münch. med. Wschr. **71**, 672 (1924). — CORI u. MAUTNER: Z. exper. Med. **36**, 301 (1922).

⁴ WIDAL, ABRAMI, DIACONESCU u. GRUBER: C. r. Acad. Sci. **180**, 782, 990 (1925). — WIDAL u. ABRAMI: Ann. Méd. **18**, 247 (1925).

⁵ SOMMER: Med. Klin. **17**, 1203 (1921). — MOUTIER u. RACHET: C. r. Soc. Biol. **89**, 151 (1923). — MIDDLETON u. THEWLIS: J. Labor. u. clin. Med. **10**, 462 (1925). — JUNGSMANN u. HEIMENTHAL: Dtsch. med. Wschr. **47**, 1345 (1921). — KISCH: Dtsch. med. Wschr. **47**, 1389 (1921).

⁶ WIDAL, ABRAMI u. JANCOVESCO: Presse méd. **29**, 121 (1921). — BAUER: Dtsch. med. Wschr. **47**, 1519 (1921).

⁷ STAHL: Dtsch. Arch. klin. Med. **141**, 204 (1922).

⁸ WIECHMANN u. E. v. SCHRÖDER: Klin. Wschr. **2**, 261 (1923). — ADELSBERGER u. ROSENBERG: Dtsch. med. Wschr. **49**, 639 (1923). — LANDSBERG: C. r. Soc. Biol. **89**, 1341 (1923). — POPPER u. KREINDLER: Presse méd. **32**, 1005 (1924). — ENGELMANN: Med. Klin. **20**, 308 (1924).

Wie weit die anderen Symptome der „hämoklastischen Krise“ verlässlich sind, muß weitere Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Die Frage der *klinischen* Brauchbarkeit der Hämoklasieprobe ist aber nicht identisch mit dem Problem der Rolle der Leber bei der Eiweißresorption und -verarbeitung. Daß die Leber einen Schutzwall gegenüber fremden Eiweißkörpern bildet, die auf dem Portalwege zugeführt werden, kann als sicher gelten. So CLAUDE BERNARD¹ hat gezeigt, daß in die Pfortader injiziertes Eiereiweiß nicht in den Urin übergeht, zum Unterschiede von Eiereiweiß, daß in eine Körperhöhle gespritzt wurde. Und PICK und HASHIMOTO² haben weiter nachgewiesen, daß die Leber auch bei der Verarbeitung parenteral zugeführten Proteins eine wichtige Rolle zukommt.

Gegen die Vorstellung, daß die Eiweißkörper bei der Verdauung in der Hauptsache bis zu den Aminosäuren hydrolysiert und als solche resorbiert werden, wurden von LOEWY und NEUBERG³ Erfahrungen bei der *Cystinurie* angeführt. Bei dieser seltenen Stoffwechselstörung (s. S. 906) werden im Harn Cystin. In manchen Fällen daneben noch andere Aminosäuren ausgeschieden. Die Ausscheidung dieser Aminosäuren wird nun merkwürdigerweise durch Zufuhr von Nahrungseiweiß vielfach ganz anders beeinflußt wie durch Zufuhr von einzelnen Aminosäuren oder Aminosäurengemischen (verdautes Fibrin). Aber die Verhältnisse bei der Cystinurie sind viel zu undurchsichtig, die einzelnen Fälle zeigen viel zu große Verschiedenheiten, als daß man aus diesen interessanten Beobachtungen bindende Schlüsse auf die Vorgänge bei der Resorption unter physiologischen Bedingungen ziehen dürfte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß nach dem heutigen Stand der Kenntnisse die Eiweißkörper jedenfalls zu einem großen, wahrscheinlich zum größten Teil in Form der einfachen Aminosäuren zur Resorption kommen. Daneben gelangen wahrscheinlich auch größere, nicht völlig aufgespaltene peptonartige Bruchstücke des Nahrungseiweißes in den Pfortaderkreislauf. Es scheint, daß sich unter diesen größeren Bruchstücken auch solche finden, denen noch eine „Peptonwirkung“ zukommt. Diese größeren Bruchstücke dürften in der Leber weiter verarbeitet werden; ob sie hier in nachträglicher Ergänzung der unverkommen gebliebenen Verdauungsfunktion des Darmes vollständig aufgespalten werden, oder ob sie etwa direkt zu synthetischen Prozessen verwertet werden können, ist derzeit noch nicht zu entscheiden.

Die Besprechung des intermediären Stoffwechsels muß jedoch von dem größten Menge zur Resorption kommenden Material, von den *freien Aminosäuren* ausgehen.

IV. Transport der resorbierten Eiweißbausteine in die Gewebe.

Die Erforschung des weiteren Schicksals der im Darm resorbierten Aminosäuren und vor allem auch der Frage, an welchen Orten der Aufbau der aufgenommenen Aminosäuren zu Körpereiwweiß stattfindet, begegnet großen Schwierigkeiten. Diese Fragen konnten nur durch vergleichende analytische Untersuchungen der Organe vor und nach einer Eiweißmahlzeit, sowie durch Untersuchung des Blutes in verschiedenen Gefäßbezirken gelöst werden. Zunächst war es nicht möglich, nach einer Eiweißmahlzeit im strömenden Blute Verdauungsproduk-

¹ BERNARD, CL.: Zitiert auf S. 704.

² HASHIMOTO u. E. P. PICK: Zbl. Physiol. **21**, 847 (1913) Arch. f. exper. Path. **89** (1914). — DENEKE: Z. Immun.forschg **20**, 501 (1914).

³ LOEWY, A. u. C. NEUBERG: Hoppe-Seylers Z. **43**, 338 (1904) — Biochem. Z. **2**, (1907).

nachzuweisen (KUTSCHER und SEEMANN¹ u. a.). ABDERHALDEN, GIGON und LONDON² gelang es zwar, nach Injektion von Alanin in den Magen eines Hundes diese Aminosäure aus Blut und Harn als Naphtalinsulfoverbindung zu isolieren. Doch konnte ein solches bei der Überschwemmung des Organismus mit einer einzelnen Aminosäure gewonnenes Ergebnis für die Vorstellungen von dem Geschehen bei der natürlichen Ernährung nicht maßgebend sein. Man kam so zu der Schlußfolgerung, daß die resorbierten Verdauungsprodukte bereits in der Darmwand einer Veränderung unterliegen müßten. Diese schon von FUNKE³ aufgestellte, von HOPPE-SEYLER⁴ vertretene Lehre einer *Resynthese von Eiweiß in der Darmwand* schien auch in einer Beobachtung von HOFMEISTER⁵ eine Stütze zu finden. HOFMEISTER hatte in der Darmschleimhaut des verdauenden Hundes Pepton gefunden, das aber bei 40° innerhalb einer halben Stunde verschwand. Das konnte sowohl in einem weiteren Abbau des Peptons wie auch in einer Resynthese zu Eiweiß seine Erklärung finden. Beide Deutungen fanden ihre Vertreter, bis dann durch die Entdeckung des Erepsins durch COHNHEIM die Entscheidung zugunsten der ersten Annahme fiel. Schied damit auch die Beobachtung HOFMEISTERS als Stütze für die Resynthesenlehre aus, so war diese doch keineswegs widerlegt. Sie wurde weiterhin hauptsächlich durch ABDERHALDEN vertreten. ABDERHALDEN stellte sich vor, daß die resorbierten Aminosäuren beim Passieren der Darmwand eine Synthese zu Eiweiß, und zwar zu den Eiweißkörpern des Blutplasmas erfahren; diese sollten dann in die allgemeine Zirkulation eintreten und den Geweben als adäquates Futter dienen. Die Zellen der Gewebe sollten sie wieder in Aminosäuren spalten und dann aus diesen ihre zelleigenen Proteine aufbauen. Zugunsten dieser Vorstellung konnte ABDERHALDEN anführen, daß es CARREL⁶ gelungen ist, Gewebe in Blutplasma zu züchten und sie zur Zellvermehrung zu bringen, woraus hervorgeht, daß Zellen auf Kosten von Plasma-eiweißkörpern wachsen können.

Dieser Hypothese ABDERHALDENS, welche die damals bekannten Tatsachen genügend erklärte, wurde jedoch der Boden entzogen, als es schließlich gelang, die Aminosäuren des resorbierten Nahrungseiweißes im Blut und in den Organen aufzufinden. Das war hauptsächlich der Schaffung neuer quantitativer analytischer Methoden zu danken (s. oben S. 676). Mit diesen neuen Verfahren glückte sogar der Nachweis von Aminosäuren im Blute im Nüchternzustand. Die Aufgabe war nun, zu untersuchen, ob nach Aufnahme einer Eiweißmahlzeit der Aminosäuregehalt des Blutes oder auch der Organe anstieg. Zuerst gelang es LEATHES und CATHCART⁷, nach Einbringung von Eiweißspaltprodukten in eine Darmschlinge eine Vermehrung des „Residual-N“, d. i. des Nichteiweiß-N mit Abzug des Harnstoff-N, festzustellen. HOHLWEG und MEYER⁸ konnten diesen Befund bestätigen. Vor allem aber haben FOLIN und DENIS⁹ sichere Grundlagen geschaffen, indem sie mit verbesserter Methodik der Residual-N-Bestimmung das Schicksal des Nahrungseiweißes verfolgten. Sie fanden nach Einspritzung von Eiweiß oder von Eiweißspaltungsprodukten in den Dünndarm einen *Anstieg* des Residual-N im Blut der Pfortader und auch im allgemeinen Kreislauf. Die Menge des Harnstoffs blieb dabei zunächst unverändert. So wurden einer Katze von

¹ KUTSCHER u. SEEMANN: Hoppe-Seylers Z. **35**, 432 (1902). ABDERHALDEN, E. u. OPPENHEIMER: Hoppe-Seylers Z. **42**, 155 (1903). HOWELL: Amer. J. Physiol. **17**, 273 (1906).

² ABDERHALDEN, E., GIGON u. LONDON: Hoppe-Seylers Z. **53**, 113 (1907).

³ FUNKE: Lehrb. d. Physiol. 1870. HOPPE-SEYLER: Pflügers Arch. **7**, 399 (1873).

⁴ HOFMEISTER, F.: Hoppe-Seylers Z. **33**, 451 (1901).

⁵ CARREL, A. u. M. P. BURROWS: J. amer. med. Assoc. **1910**, 1379.

⁶ CATHCART u. LEATHES: J. of Physiol. **33**, 463 (1908). HOHLWEG u. MEYER: Hofmeister's Beitr. **11**, 381 (1908). S. auch DELAUNEY, zit. auf S. 676.

⁷ FOLIN, O. u. DENIS: J. of biol. Chem. **11**, 87 (1912); **12**, 141 (1912).

643 g Gewicht 61 g Eiereiweiß in eine Dünndarmschlinge gespritzt; innerhalb $1\frac{1}{2}$ Stunden kamen davon 65 mg N zur Resorption. Die Untersuchung des Blutes ergab folgende Werte:

	Zu Beginn des Versuches		Nach $1\frac{1}{2}$ Stunden	
	Residual-N mg%	Harnstoff-N mg%	Residual-N mg%	Harnstoff-N mg%
Pfortaderblut	14	22	22	20
Carotisblut	12	24	22	20

Ein ähnliches Resultat wurde nach Einspritzung eines Pankreasverdauungsgemisches erhalten (resorbiert 327 mg N):

	Zu Beginn des Versuches		Nach 1 Stunde	
	Residual-N mg%	Harnstoff-N mg%	Residual-N mg%	Harnstoff-N mg%
Pfortaderblut	16	24	28	38
Carotisblut	14	24	32	34

Ein Versuch mit Glykokoll zeigte, daß gleichzeitig der Residual-N im Gewebe anstieg (resorbiert 567 mg N):

	Zu Beginn des Versuches		Nach 45 Minuten	
	Residual-N mg%	Harnstoff-N mg%	Residual-N mg%	Harnstoff-N mg%
Pfortaderblut	12	18	64	21
Carotisblut	15	19	36	21
Muskulatur	223	27	319	27

In einem Versuch mit Tyrosin konnte der Übertritt dieser Aminosäure oder wenigstens einer ihr ähnlichen Substanz in Blut und Gewebe mit dem Phenylreagens von FOLIN und DENIS nachgewiesen werden.

FOLIN und DENIS schlossen aus diesen Versuchen, daß die im Darm resorbierten Eiweißbausteine durch die Darmschleimhaut hindurch resorbiert werden und in unverändertem Zustande in das Pfortaderblut gelangen; daß sie fern auch in der Leber nicht zurückgehalten werden, sondern — wenigstens zu einem großen Teil — in den allgemeinen Kreislauf übertreten, auf diesem Wege die Körpergewebe erreichen und sich in diesen (wenigstens in der Muskulatur) anhäufen.

Gegenüber diesen wichtigen Feststellungen war noch der Einwand möglich, daß — abgesehen vom Falle des Tyrosins — immer nur Veränderungen des Residual-N festgestellt worden waren, die nicht unbedingt auf Aminosäuren bezogen werden mußten, sondern auch durch andere N-haltige Stoffe verursacht sein konnten.

Doch erfuhren die Ergebnisse von FOLIN und DENIS durch die fast gleichzeitig veröffentlichten Befunde von VAN SLYKE und G. MEYER¹, die eine neue direkte gasometrische Bestimmungsmethode der Aminosäuren (genauer: der freien Aminogruppen) verwendeten, eine volle Bestätigung. VAN SLYKE und MEYER fanden im Nüchternblut des Hundes 3–5 mg Amino-N. nach Fleischfütterung stieg dieser Wert auf etwa das Doppelte an, und zwar sowohl in der Mesenterialvene wie auch im arteriellen Blut, z. B.

	Vor der Fütterung mg%	Nach der Fütterung mg%
Mesenterialvene	—	9.5
Femoralarterie	3.7	8.6

¹ VAN SLYKE u. G. MEYER: J. of biol. Chem. **12**, 399 (1912); **16**, 197, 213, 231 (1914).

Auch die *Einwanderung* der Aminosäuren *in die Organe* wurde von VAN SLYKE und MEYER verfolgt, indem sie nach *intravenöser Injektion* von hydrolysiertem Casein oder verdautem Fleisch — die Hunde vertrugen Dosen von 0,15 bis 0,2 g Amino-N ohne Störung — die Verteilung des Amino-N in den Geweben nach der neuen Methode untersuchten. Ergebnis nach Injektion von 4060 mg Amino-N bei einem 9 kg schweren Tier: Nach 1 Stunde waren im Körper — da 463 mg durch den Harn wieder ausgeschieden worden waren — 3597 mg Amino-N verblieben; im Blut war hiervon nur mehr ein kleiner Teil vorhanden: 190 mg — 5% der injizierten Menge; die restliche, aus dem Blut verschwundene Menge, 3407 mg, würde, auf den ganzen Körper gleichmäßig verteilt, eine Vermehrung des Amino-N der Organe um rund 40 mg% bewirkt haben; die tatsächlich bestimmte Vermehrung betrug in den Muskeln 27, in der Leber 60, in den Nieren 60 und im Darm 50 mg%. Es war also die *Hauptmenge* der aus dem Blut verschwundenen Aminosäuren *in unverändertem Zustand in den Geweben* vorhanden. Von einer echten chemischen Bindung in den Geweben konnte nicht die Rede sein, da der Amino-N durch kaltes Wasser und durch Alkohol extrahierbar war. Andererseits lag auch kein einfacher Übertritt durch osmotische Wirkung vor, da der Gehalt der Gewebe höher war als der des Blutes. Es blieb also nur die Annahme einer *Absorption*, sei es durch lockere molekulare Bindung, sei es durch rein physikalische Kräfte. Der Gehalt der Muskel war regelmäßig niedriger als der der anderen Gewebe; er ließ sich nicht höher steigern als auf 75–80 mg% (in der Leber bis auf 160 mg%). S. auch S. 733.

Weitere Versuche ergaben, daß die in der Leber absorbierten Aminosäuren *rasch* — etwa innerhalb 3 Stunden — *wieder* aus dem Organ *verschwinden*, während der Amino-gehalt der übrigen Organe innerhalb dieser Zeit viel weniger abnahm, der der Muskeln nahezu unverändert blieb. Der Blutharnstoff stieg gleichzeitig an (s. S. 818, Harnstoffbildung).

VAN SLYKE und MEYER kamen also im ganzen zu den gleichen Ergebnissen wie FOLIN und DENIS. In ihren Schlußfolgerungen wichen sie von ihnen aber in einem wesentlichen Punkte ab: sie schließen, daß die aus dem Darm aufgenommenen Aminosäuren, soweit sie nicht für den Aufbau der Gewebe notwendig sind oder durch die Nieren wieder ausgeschieden werden, *in der Leber unter Bildung von Harnstoff zerstört werden*; die in den Geweben angehäuften Aminosäuren würden dagegen zum Aufbau von Organeiweiß verwendet (s. unten unter Harnstoffbildung).

DELAUNEY¹, der an Hunden mit der Formolmethode arbeitete, fand nach Aufnahme einer eiweißreichen Mahlzeit ebenfalls eine starke Zunahme des Amino-N im Blut und zwar lagen die Werte im Pfortaderblut beträchtlich höher als im arteriellen, z. B. 11,1 gegen 6,8. Er schloß daraus, daß die Aminosäuren als solche resorbiert und in der Leber rasch desaminiert werden.

GORTSCHKOFF, GRIGORIEFF und KOUTOURSKY¹ fanden beim *Menschen* ebenfalls eine Zunahme des Blutamino-N nach Eiweißmahlzeit (von ca. 12–13 auf 16 mg%); ebenso GYÖRGY und ZUNZ¹ bei Hunden (z. B. von 4,6 auf 10,8 mg%). Daß die resorbierten Aminosäuren in den Geweben retiniert werden, geht nach ihnen daraus hervor, daß auf der Höhe der Verdauung das venöse Blut weniger Amino-N enthält als das arterielle. Derselbe Befund war schon früher von DELAUNEY erhoben, von COSTANTINO und von VAN SLYKE und MEYER aber nicht bestätigt worden. S. auch S. 718.

Auch J. BANG² hat Blutuntersuchungen nach Aufnahme von Aminosäuren und von Eiweiß vorgenommen, indem er ähnlich wie FOLIN und DENIS die Höhe

¹ GORTSCHKOFF, W., W. GRIGORIEFF u. A. KOUTOURSKY: C. r. Soc. Biol. **76**, 454 (1914). GYÖRGY, P. u. E. ZUNZ: J. of biol. Chem. **21**, 511 (1913). DELAUNEY: zit. auf S. 676.

² BANG, J.: Biochem. Z. **72**, 26 (1915); **74**, 278 (1916).

des Nichteiweiß-Nichtharnstoff-N als Ausdruck der Menge der Aminosäuren trachtete. Er führte Kaninchen Aminosäuren per os zu und fand, daß die einzelnen Aminosäuren sich verschieden verhielten: Glykokoll bewirkte eine starke Zunahme des „Amino-N“ und des Harnstoff-N im Blut, ging auch zu einem gewissen Teil in den Harn über; ähnlich verhielt sich Alanin; Leucin steigerte das Blutamino-N nicht; die starke Erhöhung des Harnstoff-N bewies seine rasche Desaminierung. Ein ähnlicher Unterschied wurde bei der Prüfung verschiedener Eiweißkörper gefunden: Proteine mit hohem Glykokollgehalt (Seidenpepton, Gelatine) führten zu starker Aminosäurenvermehrung im Blut und im Urin, andere mit geringem oder fehlendem Glykokollgehalt (Casein, Eiereiweiß, Witte-Pepton) dagegen nicht. Bei Hunden und Menschen fand er nach Zufuhr von Eiweißkörpern keine Vermehrung des „Aminosäuren-N“ im peripheren Blut, nur eine Vermehrung des Harnstoff-N. Da BANG jedoch, wie erwähnt, den Amino-N nicht direkt bestimmte, kommt diesen Resultaten nur ein beschränkter Wert zu. SLOSSE¹, der mit der VAN SLYKESchen Methode arbeitete, sah den Amino-N-Gehalt des Hundeplasmas nach Fleischfütterung von 3–5 mg% auf 10–12 mg% ansteigen. Über ähnliche Ergebnisse berichtete S. MARINO (Formolmethode).

Später hat FOLIN im Verein mit BERGLUND² die Untersuchungen über die Verteilung der Eiweißbausteine nach Nahrungsaufnahme wieder aufgenommen. Er bediente sich jetzt einer *direkten* Bestimmungsmethode für die Aminosäuren (genauer: für den Amino-N), der colorimetrischen Bestimmung mit Naphthylchinonsulfosäure, die etwas höhere, aber wahrscheinlich besser zutreffende Werte liefert als das VAN SLYKESche gasometrische Verfahren, bei dem die NH_2 -Gruppen mancher Aminosäuren nicht quantitativ reagieren. FOLIN und BERGLUND haben vor allem Versuche am *Menschen* ausgeführt; nach einer eiweißreichen Mahlzeit stieg der Amino-N des Blutplasmas z. B. innerhalb $2\frac{1}{2}$ Stunden von 5,2 auf 6,4 mg%. Eine besonders starke Zunahme (von 5,5 auf 11,0 mg%) wurde auch hier in einem Gelatineversuch beobachtet. Auch der Amino-N-Wert des Harns zeigte eine Zunahme; so nach Einnahme von 300 g vorverdauten Caseins von 9,6 auf 19,5 mg% pro Stunde. Der Harnstoffgehalt des Blutes (und des Harns) stieg erst später an (s. unter Harnstoffbildung S. 819).

LIEBESCHÜTZ, PLAUT und SCHADOW³ fanden beim gesunden Menschen nach Genuß von 200 g Fleisch eine Steigerung des Blut-Amino-N um 19–47%, im Mittel um 34%. Sie vertreten die Anschauung, daß diese alimentäre Vermehrung des Blutamino-N in Beziehung zur *spezifisch-dynamischen Wirkung* der Aminosäuren stehe. Sie machten nämlich die Beobachtung, daß bei Krankheiten mit einer herabgesetzten oder fehlender spezifisch-dynamischer Wirkung (Fettsucht, Hypophysenerkrankungen) auch der alimentäre Anstieg der Aminosäuren im Blut gering ist oder ganz ausbleibt (Anstieg um 0–10%). Sie führen demgemäß die mangelnde spezifisch-dynamische Wirkung der Eiweißzufuhr bei diesen Zuständen auf eine Störung des intermediären Aminosäurenstoffwechsels zurück. Welche Art diese Störung ist, ist nicht bekannt. Eine Abbauehemmung kann nicht angenommen werden, da eine Steigerung der Harnstoffausscheidung wie bei den Gesunden erfolgt.

Einige Autoren haben nach Zufuhr von Eiweiß keinen oder doch nur einen geringfügigen Anstieg des Blutamino-N gefunden; so GOTTSCHALK und NONNENBRUCH⁴, die die Menge der Aminosäuren allerdings wie BANG nur nach der Größe

¹ SLOSSE: Arch. internat. Physiol. **18**, 242 (1921). – MARINO, S.: Arch. Farmac. sper. **36**, 20 (1923).

² FOLIN u. H. BERGLUND: J. of biol. Chem. **51**, 395 (1922).

³ LIEBESCHÜTZ, PLAUT u. SCHADOW: Dtsch. Arch. klin. Med. **148**, 214 (1925).

⁴ GOTTSCHALK, A. u. W. NONNENBRUCH: Arch. f. exper. Path. **99**, 270, 300 (1922).

des Nichteiweiß-Nichtharnstoffs beurteilt haben; bei reichlicher Zufuhr eines Aminosäuregemisches (Rektamin) fanden sie dagegen einen Anstieg. Die Ergebnisse ihrer topographischen Untersuchungen weichen von denen früherer Autoren hauptsächlich in dem Punkte ab, daß sie nach Rektaminzufuhr durch den Darm in den Lebervenen nicht weniger Amino-N fanden als in der Pfortader; oft sogar mehr, was sie durch eine Reizwirkung der Aminosäuren erklären. Sie kommen so zu dem Schlusse, daß die Leber von den ihr aus dem Darmlumen zuströmenden Aminosäuren nichts zurückhalte und nichts von ihnen verarbeite. Immerhin sehen auch sie sich zu der Annahme veranlaßt, daß die Aminosäuren beim Durchtritt durch das Capillarnetz der Leber eine „Umprägung“ erfahren, die sie für die Gewebe leichter angreifbar macht und vor der Ausscheidung durch die Nieren bewahrt; denn sie fanden, daß bei rectaler Applikation von Rektamin, bei der die Leber umgangen wird, ein erheblicher Teil der Aminosäuren in den Harn übergeht.

Auch v. FALKENHAUSEN¹, der mit der FOLINSCHEN colorimetrischen Methode am Menschen arbeitete, fand nur nach Verabreichung größerer Mengen von fertigen Aminosäuren, nicht aber nach einer eiweißreichen Mahlzeit eine Zunahme des Amino-N im Blute; offenbar erfolgte hierbei die Resorption der Aminosäuren zu protrahiert. Der Grund dieser Abweichung von den Ergebnissen der weiter oben genannten Autoren ist noch nicht aufgeklärt.

Dafür, daß der Leber bei der Verarbeitung des resorbierten Nahrungseiweißes eine besondere Bedeutung zukomme, wurden auch die Beobachtungen über die sog. „Fleischintoxikation“ angeführt. HAHN, MASSEN, NENCKI und PAWLOW² haben beobachtet, daß bei Hunden mit Eckseher Fistel nach einer übermäßigen Fleischmahlzeit plötzlich eigenartige Krankheitssymptome auftreten können, die nicht selten zum Tode führen. FISCHLER³ hat diese Zustände einer genauen Analyse unterworfen. Für charakteristisch erklärt er: Ataxie, Amaurose, Bewußtseinstörung bis zum Koma, Krampfanfälle und Hypästhesie, sowie einen negativen anatomischen Obduktionsbefund. Nach ihm ist dieser Zustand scharf von zwei anderen Symptomenkomplexen zu trennen, die auch bei Eckseher Fisteltieren vorkommen, der „glykopriven Intoxikation“ und der „Leberläppchennekrose“. Das eigentliche Wesen der „Fleischintoxikation“ ist noch nicht genügend geklärt. Sicher scheint zu sein, daß sie nur durch reichliche Fleischzufuhr ausgelöst wird (allerdings nicht regelmäßig). Daraus hat man gefolgert, daß sie auf einer Störung des Eiweißstoffwechsels infolge der Leberausschaltung (Leberumschaltung) beruhen müsse. Die Forscher der NENCKI-PAWLOW-Schule haben anfangs eine Carbaminsäurevergiftung angenommen, diese Annahme später aber wieder aufgegeben. FISCHLER und GRAVE³ fanden während der Intoxikation die spezifisch-dynamische Wirkung des Nahrungseiweißes verzögert. FISCHLER³ legt das Hauptgewicht auf die stark alkalische Reaktion des Harns und des Speichels. Durch Phosphorsäurezufuhr per os konnte er den Eintritt der Fleischintoxikation verhüten, nicht selten auch die bereits ausgebrochene heilen. Danach erklärt er die Fleischintoxikation als eine Störung im Stoffwechsel der resorbierten Eiweißkörper, wahrscheinlich unter ungenügender Verbrennung zu Beginn (daher Fehlen der spezifisch-dynamischen Wirkung), und unter Bildung stark basischer Produkte (Carbaminsäure, Diaminosäuren), die das Bild der Alkalose herbeiführen. Diese

¹ v. FALKENHAUSEN: Arch. f. exper. Path. **103**, 322 (1924).

² HAHN, MASSEN, NENCKI u. PAWLOW: Arch. f. exper. Path. **32**, 161 (1892).

NENCKI, M., J. P. PAWLOW u. J. ZALESKI: Ebenda **31**, 26 (1895).

³ FISCHLER, F.: Physiologie u. Path. d. Leber, 2. Aufl., S. 120ff. (1925).

Deutung ist vorläufig nur als Hypothese zu bezeichnen¹. Nach dem vorliegenden Versuchsmaterial scheint es nicht einmal sichergestellt, ob es sich bei der „Fleischintoxikation“ wirklich um eine Störung des Eiweiß-Stoffwechsels handelt. Fleisch und Eiweiß können nicht gleichgesetzt werden, es könnten z. B. Extraktivstoffe des Fleisches eine Rolle spielen. In dieser Hinsicht ist bemerkenswert, daß HAWK² die „Fleischintoxikation“ sicherer provozieren konnte, wenn er dem Fleisch noch Fleischextrakt zusetzte. Nach Zufuhr von reinen Eiweißkörpern hat man anscheinend noch keine derartigen Intoxikationserscheinung beobachtet³. Jedenfalls sind die Verhältnisse noch viel zu unklar, als daß sie eine sichere Grundlage für die Entscheidung grundsätzlicher Fragen der Eiweißphysiologie abgeben könnten. Vielleicht handelt es sich bei der „Fleischintoxikation“ auch um den Ausfall der Entgiftung bakterieller Zersetzungsprodukte.

Den Wiederabfall des Blut-Amino-Wertes einige Zeit nach Eintritt der Steigerung hat man auf eine Fixation der Aminosäuren in den Geweben bezogen. SBARSKY⁴ deutet ihn auf Grund seiner oben S. 678 erwähnten Adsorptionsversuche zu einem wesentlichen Teile so, daß die Aminosäuren von den Erythrocyten adsorbiert werden. So wichtig seine Feststellungen sind, so ist gegen ihre Aussagekraft doch manches zu sagen: Seine Versuche wurden nicht mit Gemischen bekannter Aminosäuren ausgeführt, sondern in einzelnen Fällen mit Ereptin, meist jedoch mit Diphtherietoxin; wenn dieses auch durch vorheriges Kochen inaktiviert worden war, so ist es doch ein in seiner Zusammensetzung weit bekanntes Gemisch, dem noch schädigende Wirkungen auf die Zellen zukommen könnten. Es ist auch nicht ausgeschlossen, daß beim Erhitzen der Blutkörperchen auf 100° aus deren Eiweißkörpern Aminosäuren oder peptidartige Komplexe abgespalten werden, besonders wenn die Körperchen vorher irgendwie geschädigt sind. Ferner ist die von SBARSKY angewendete Bestimmungsmethode des Amino-N, die Perhydridmethode von A. BACH, ein indirektes Verfahren, dessen Ergebnisse von vielen Bedingungen abhängen, wie Stärke des verwendeten Enzyms, Wasserstoffionenkonzentration, Pufferwirkung, evtl. Bildung von salpetriger Säure usw.; sie liefert auch keinen direkten Ausdruck für die Menge des vorhandenen Amino-N, hat auch für den Nachweis der im Blute normalerweise vorkommenden Aminosäuren versagt.

Ein Teil der aus dem Darm resorbierten Aminosäuren erleidet vielleicht im Blutplasma selbst chemische Veränderungen. BORSOOK und WASTENEYS sowie v. EULER und JOSEPHSON⁵ haben gefunden, daß Aminosäuren, z. B. Glukokoll, und Traubenzucker in wäßriger Lösung einander gegenseitig beeinflussen (Abnahme des Amino-N und der Rechtsdrehung, Auftreten von Reduktionsvermögen gegen Methylenblau in annähernd neutraler Lösung). Wenn diese Veränderungen in vitro nur bei alkalischer Reaktion deutlich sind, könnten sie doch auch in vivo — etwa unter der Mitwirkung von Katalysatoren — eine Rolle spielen.

Der Nachweis, daß resorbierte Aminosäuren auf dem Blutwege den Organen zugeführt werden, läßt natürlich die Möglichkeit zu, daß ein anderer Teil aus dem Darmlumen aufgenommenen Bausteine andere Wege einschlägt. Das wird erst dann ausgeschlossen, wenn der Übergang der resorbierten Bausteine in

¹ Siehe auch E. MAGNUS-ALSLEBEN in Asher-Spiros Erg. Physiol. **18**, 52 (1926).

² HAWK: Americ. J. of Physiol. **13**, p. XIV (1905).

³ Über einen Versuch, in dem nach Zufuhr großer Mengen von Serumweiß (Asciiflüssigkeit) bei einem Eck-Fistel-Hund keine Intoxikation auftrat, siehe FISCHLER: Zit. auf S. 715.

⁴ SBARSKY: Zitiert auf S. 678.

⁵ BORSOOK, H. u. H. WASTENEYS: Biochemic. J. **19**, 1128 (1925). — EULER, H. u. K. JOSEPHSON: Hoppe-Seylers Z. **153**, 1 (1926).

organe durch *quantitativen* Übergang der resorbierten Bausteine in die Organe hergestellt wäre. Ohne diesen Nachweis ist es durchaus möglich, daß die alte Hypothese von der Eiweißsynthese in der Darmwand doch zum Teile zutrifft, ebenso die Auffassung der Bluteiweißkörper als Nährstoffe für die Gewebe¹.

Erwiesen ist, daß ein Teil der resorbierten Bausteine nicht direkt ins Blut gelangt, sondern den *Lymphweg* einschlägt. ABDERHALDEN und LONDON² konnten nach Verfütterung von Aminosäuren oder von Eiweiß innerhalb der ersten 4 Stunden Aminosäuren in der Lymphe finden; nach Eingabe von 5 g konnten sie Glykokoll, Alanin und Leucin in einer Gesamtausbeute von 0.25 g aus der Lymphe isolieren.

Den jetzigen Stand der Kenntnisse kann man dahin *zusammenfassen*, daß *im Darm resorbierten Aminosäuren in der Hauptsache unverändert in das Blut der Pfortader und weiter durch das Capillarnetz der Leber hindurch in den allgemeinen Kreislauf gelangen und dann in den Geweben durch Absorption gewonnen werden*. Nebenwege sind keineswegs ausgeschlossen. Ob der Leber in diesem Stadium des Aminosäurenstoffwechsels schon eine besondere Bedeutung zukommt in dem Sinne, daß sie die Aminosäuren „umprägt“ oder sie zum Teil zurückhält, um sie abzubauen oder später wieder abzugeben, darüber ist eine Klärung noch nicht erzielt.

B. Obere Stufe des Eiweißstoffwechsels.

V. Aufbau von Eiweiß aus den Bausteinen.

Einige Stunden nach Aufnahme einer Eiweißmahlzeit ist die Menge der in den Organen vorhandenen Aminosäuren wieder auf den Nüchternwert zurückkehrt. Ein Teil der aus dem Darm zugeführten Aminosäuren ist zweifellos zum *Aufbau von Organeiweiß*, vor allem zum Ersatz zugrunde gegangener Eiweißmoleküle, verwendet worden.

In welcher Weise dieser Aufbau geschieht, darüber ist noch nichts bekannt. Wir wissen nicht einmal, ob immer ganz neue Eiweißmoleküle gebildet werden oder ob vielleicht manchmal auch nur einzelne Bausteine oder Aggregatteile in einem Eiweißmolekül oder -aggregat ersetzt werden müssen. Chemisch betrachtet, handelt es sich bei dem Aufbau von Eiweiß aus den Bausteinen im wesentlichen um die Umkehr der Hydrolyse, also um eine *Anhydrosynthese*, und zwar um eine solche, die ohne oder nur mit einer sehr geringen Wärmetönung verläuft, also keiner wesentlichen Energiezufuhr bedarf. Es ist auch nicht sicher bekannt, ob bei dieser Synthese *Enzyme* eine Rolle spielen, etwa diejenigen Enzyme, die bei der Autolyse in umgekehrtem Sinn tätig sind. Daß die autolysierenden Fermente grundsätzlich imstande sind, aus Spaltprodukten Proteine aufzubauen, geht aus den weiter unten zu besprechenden Arbeiten von IWANOFF, KOSTYTSCHEFF und BRILLIANT sowie von DE BRUYNE hervor (s. S. 723 Abschnitt „Abbau des Gewebeeiweißes“). Als *Orte* der Eiweißsynthese müssen, seitdem die amerikanischen Autoren die Absorption der Aminosäuren in den Organen dargetan haben, die *Gewebe* selbst angesehen werden. Wenn jedes Organ die für seinen Bedarf nötigen Eiweißkörper selbst herstellt, wird auch

¹ Über die Bildungsstätte der Plasmaceiweißkörper ist derzeit so gut wie nichts bekannt, nur für das Fibrinogen ist wahrscheinlich gemacht, daß es in der Leber entsteht. Denn J. F. DAVIS nimmt nach Leberexstirpation die Gerinnbarkeit des Blutes ab. Ferner verbleiben Frösche, deren Blut man durch defibriniertes ersetzt hat, innerhalb weniger Stunden fähig zu produzieren; entlebte Frösche sind dazu nicht imstande (NOEL).

² ABDERHALDEN, E. u. E. S. LONDON: Pflügers Arch. **212**, 735 (1926).

die Verschiedenheit und „Organspezifität“ der Gewebsproteine am ehesten verständlich.

Ist die oben begründete Annahme richtig, daß die Gewebe nach der Nahrungsaufnahme dem ihnen zugeführten Blut Aminosäuren entnehmen, so muß das den Organen zuströmende Blut zu dieser Zeit reicher an Aminosäuren sein als das abströmende venöse. GYÖRGY und ZUNTZ¹ haben das in der Tat feststellen können. VAN SLYKE und G. MEYER haben allerdings nahezu die gleichen Werte in Arterien und Venen gefunden. In KOTSCHNEFFS¹ Versuchen an angiotomierten Hunden war im abströmenden Blut der unteren Extremitäten (und der Niere) weniger Amino-N vorhanden als im zuströmenden. Gleichzeitig enthielt hier das abströmende Blut aus den Organen (Extremitäten, Niere, Leber, Darm) *mehr* Polypeptid-N. Das führt zu der Anschauung, daß die Organe aus den zugeführten einfachen Bausteinen zunächst Polypeptide aufbauen und diese dann wenigstens z. T. wieder abgeben. Ein besonders großer Unterschied zwischen arteriellem und venösem Blut wird bei Organen zu erwarten sein, die reichlich Eiweiß produzieren. Ein außerordentlich günstiges Objekt in dieser Hinsicht die tätige Milchdrüse. CARY² hat solche Untersuchungen an der Kuh durchgeführt. Bei nichtmilchenden Kühen ist der Amino-N-Gehalt des Blutes der V. mammaria (bestimmt nach VAN SLYKE) ebenso groß wie der des Blutes aus anderen Venen, bei Milchkühen jedoch beträchtlich geringer. Besonders ausgeprägt ist die Differenz im Plasma. Z. B. im Plasma des Jugularisblutes 2.49 mg%, im Plasma des V.-mammaria-Blutes 1.92 mg%. Die Differenz d. i. 22,9%, ist offenbar in der Milchdrüse entnommen und zum Aufbau des Milcheiweißkörpers verwendet worden. Die Berechnung ergibt, daß ihre Menge zu diesem Zwecke wohl ausreicht. Für diesen besonderen Fall erscheint dann gleichzeitig die Bildung des spezifischen Eiweißkörpers im Organ selbst wahrscheinlich gemacht.

Aber offenbar dienen nicht *alle* nach einer Eiweißmahlzeit von den Geweben absorbierten Aminosäuren dem Ersatz. Eine einfache Schätzung ergibt, daß in den Versuchen der amerikanischen Autoren, besonders in denen von VAN SLYKE und MEYER, die in den Geweben festgehaltene Menge von Aminosäuren beträchtlich größer ist als der Abnutzungsquote, also dem Ersatzbedürfnis entspricht. Ferner zeigen die Versuche, daß die Organe die ihnen aus dem Blut angebotenen Aminosäuren ganz *wahllos* annehmen. So absorbieren sie von dem für den Eiweißabbau sicher nur wenig wichtigen Glykokoll ungefähr ebensoviel wie von einem Gemisch der Aminosäuren des Caseins, das die für den Aufbau wesentlichen Bausteine in einem relativ günstigen Verhältnis enthält. Es ist wohl ausgeschlossen, daß die große Menge des beim Glykokollversuch in den Muskeln absorbierten Glykokolls zum Aufbau von Muskelsubstanz Verwendung findet. Es werden demnach nicht nur für den Ersatz notwendige Bausteine, sondern auch überschüssige in den Geweben verankert. Da auch sie nach einigen Stunden in den Geweben nicht mehr nachweisbar sind, so muß angenommen werden, daß sie dem *Abbau* verfallen. Dem entspricht auch die Zunahme des Harnstoffs im Blut und im Harn.

Zum *Aufbau von Organeiweiß* dürften neben den aus der Nahrung stammenden Bausteinen („exogener Regenerationsanteil“, s. oben S. 673) dasselbe Material Verwendung finden, wenn es bei den Abbauvorgängen aus dem Organeiweiß fortlaufend gebildet wird („endogener Regenerationsanteil“). Ein zwingender Beweis hierfür liegt allerdings nicht vor; doch wäre es schwer zu verstehen, wie man

¹ GYÖRGY, P. u. E. ZUNTZ: J. of biol. Chem. **21**, 511 (1925). — KOTSCHNEFF: Zit. S. 701.

² CARY, A.: J. of biol. Chem. **43**, 477 (1920).

rum die Gewebe bei ihrem Ersatzaufbau zwischen den ihnen neu zugeführten Bausteinen, an sich ja nicht veränderten Bausteinen, soweit solche beim hydrolytischen Abbau anfallen, unterscheiden sollten. Sehr überzeugend ist auch der von MÜLLER¹ aus dem Gebiete der Pathologie angeführte Beweisgrund: Bei krankhaft gesteigertem Zellerfall, z. B. bei der Pneumonie, bei der perniziösen Anämie, besonders aber bei der Röntgenbehandlung der Leukämie, findet man, wenn man unter den Bedingungen des Eiweißminimums untersucht, den Anstieg der Harnsäureausscheidung viel beträchtlicher als den des Gesamt-N: während beim gesunden im Eiweißminimum das Verhältnis Harnsäure-N: Gesamt-N etwa sich 2,5:100 ist, steigt es bei den genannten Zuständen auf 4–13% an. Die Harnsäure ist dabei — als echtes quantitatives Endprodukt des Nucleinsäurestoffwechsels — ein Maß für das Zugrundegehen von Zellkernen. Da nun mit den Zellkernen offenbar die Zellen als Ganzes zugrunde gehen — besonders bei der Leukämie ist das zweifellos der Fall —, so wäre eine der Harnsäurevermehrung *proportional* Steigerung des Gesamt-N zu erwarten. Da diese nicht eintritt, bleibt nur die Annahme, daß ein Teil des Zerfallmaterials des Zelleiweißes im Körper wieder Verwendung findet. Daß grundsätzlich Material aus schwindenden Geweben zum Aufbau anderer Gewebe dienen *kann*, geht ferner ganz klar aus den Erfahrungen über Eiweißumbau hervor (s. S. 737 Abschnitt VIII).

VI. Speicherung von Eiweiß.

Im Gegensatz zu den Kohlehydraten und besonders zu den Fetten, die in bedeutenden Mengen als Reservestoffe abgelagert werden können, ist eine Speicherung von Eiweiß in größerem Umfange offenbar nicht möglich. Wohl kann zugeführtes Eiweiß unter besonderen Verhältnissen in recht bedeutenden Mengen im Körper zurückgehalten werden, z. B. beim Wachstum, in der Rekoneszenz, nach vorhergegangener mangelhafter Ernährung, bei Übung der Muskulatur, auch nach lange fortgesetzter starker Überernährung. Aber hier handelt es sich, wenigstens in der Hauptsache, nicht um eine echte *Speicherung aus Reservestoffen*, sondern um einen *Ansatz* als lebendes Protoplasma. Daß übermäßig zugeführtes Eiweiß nicht ohne weiteres als solches im Körper zurückbleibt und aufgestapelt wird, haben die ausgedehnten Untersuchungen der BISCHOFF-VOIT'schen Schule erwiesen. Wenn man, von einem Zustand des N-Gleichgewichts ausgehend, die Eiweißzufuhr steigert, so nimmt die N-Ausfuhr ebenfalls rasch zu und stellt sich schon nach wenigen Tagen auf eine der Einfuhr entsprechende Höhe ein, so daß wieder N-Gleichgewicht besteht (BISCHOFF und VOIT, VOIT, M. GRUBER²). Immerhin dauert es aber einige Tage, bis dieses neue N-Gleichgewicht auf erhöhtem Niveau erreicht ist, so daß also in den ersten Tagen doch eine gewisse Menge N-haltigen Materials retiniert wird. VOIT hat die Ansicht vertreten, daß dieser Stickstoff nicht in den Verband der Zellen aufgenommen wird, jedoch als leicht zersetzliches, zu Ernährungszwecken dienendes eiweißartiges Material, als „zirkulierendes Eiweiß“ im Körper bleibt. Es wäre das eine Art von Reserveeiweiß. Es geht rasch wieder verloren, wenn zu einer niedrigeren Eiweißzufuhr übergegangen wird; in diesem Falle wird nämlich in den folgenden Tagen mehr N ausgeschieden als aufgenommen wird, bis wieder N-Gleichgewicht auf niedrigerer Höhe sich hergestellt hat. Daß diese bei kurzzeitiger Eiweißmast angesetzte N-haltige Substanz wirklich *Eiweiß* ist, geht

¹ MÜLLER, F.: Dtsch. med. Wschr. **48**, 513 (1922). — LAUTER u. JENKE: Dtsch. Arch. exp. Med. **146**, 323 (1925).

² BISCHOFF u. VOIT: Die Gesetze der Ernährung des Fleischfressers 1860. — VOIT: Physiologie des Stoffwechsels, S. 300 (1881). — GRUBER, M.: Z. Biol. **42**, 407 (1902).

nach GRUBER daraus hervor, daß auch Schwefel in entsprechendem Maße zurückgehalten wird. Wirklich beweisend ist diese Feststellung allerdings nicht, denn mit einem Gemisch von Aminosäuren könnte auch Cystin oder ein anderer S-haltiger Stoff im Körper zurückbleiben.

Daß eine *echte Speicherung* von Eiweiß im Körper möglich ist, hat schon MIESCHER¹ vermutet. SEITZ¹ hat zuerst einen direkten Beweis hierfür geliefert. Er mästete Hühner und Enten nach 6–12tägigem Hungern längere Zeit mit Kabeljaufleisch und fand dann in der Leber 2–3mal soviel Gesamt-N wie in der Leber von Kontrolltieren. GRUND¹ hat bei Hühnern und Hunden ähnliche Beobachtungen gemacht; er vermißte eine parallelgehende Retention von Phosphor. Später hat TICHMINEFF¹ auch bei weißen Mäusen nach reichlicher Fleischzufuhr einen starken Anstieg des Gewichtes und besonders des Eiweißgehaltes der Leber nachgewiesen; daß diese Vermehrung des Eiweißgehaltes nicht auf Zellproliferation beruht, ergab sich daraus, daß der P-Gehalt nicht in entsprechender Weise zunahm. Über ähnliche Ergebnisse bei Hunden berichtete JUNKERSDORF¹, bei Fröschen ROTHMANN¹.

BERG² hat den Nachweis einer Eiweißstapelung in der Leber auf *histologischem* Wege erbracht, nachdem andere Autoren sich vergeblich in dieser Richtung bemüht hatten. Er fand in den Leberzellen gutgenährter Tiere, Amphibien (Salamander, Triton, Frosch), Reptilien (Blindschleiche), Säugetieren (Kaninchen, weiße Maus) und auch beim Menschen (Hingerichteter) eigentümliche regelmäßige homogene Tropfen, die sich morphologisch in charakteristischer Weise von der Protoplasmastruktur unterschieden. Sie erwiesen sich als basophil und waren mit der PAPENHEIMSchen Methylgrün-Pyronin-Methode in leuchtend roter Farbe darstellbar. Bei Salamandern ließen sie sich ebenso wie phagocytierte Nahrungsmassen, Dotterkörner und ähnliche passive Einschlüsse intravital mit Neutralrot färben, zum Unterschied von Protoplasma und Kern. Sie gaben die MILLONSche Reaktion. Beim Hungern wurden diese Gebilde kleiner und schwanden schließlich vollständig. Nach Fütterung mit Eiweiß, nicht aber mit Kohlehydrat oder Fett, traten sie wieder auf. Die gleiche Wirkung wie Eiweißfütterung hatte Zufuhr von abgebautem Eiweiß (Erepton), wenn toxische Schädigung vermieden wurde. BERG nimmt an, daß diese Tropfen, wenigstens zum Teil, aus niederen Aufbauprodukten des Eiweißes bestehen, da sie, im Gegensatz zum Protoplasma, die Ninhydrinreaktion geben. Die Befunde von BERG sind von verschiedener Seite bestätigt worden³. STÜBEL³ hat gezeigt, daß die Einschlüsse auch nach subcutaner Adrenalineinspritzung verschwinden. Jedenfalls erfüllen die BERGschen Befunde die seinerzeit von v. NOORDEN⁴ an echtes *Reserveeiweiß* gestellten Anforderungen: Eiweiß, das analog dem Glykogen als Zelleinschluß aufbewahrt wird, ohne ein integrierender Bestandteil des Zellprotoplasma zu werden.

Aus all diesen Befunden geht hervor, daß im Überschuß zugeführtes Eiweiß in gewissem Ausmaße in der Leber als Reservestoff gespeichert werden kann. Trotz-

¹ MIESCHER: Die histochemischen u. physiologischen Arbeiten Mieschers. Leipzig 1897. - SEITZ: Pflügers Arch. **96**, 381 (1903). - GRUND, G.: Z. Biol. **54**, 173 (1910). - TICHMINEFF: Biochem. Z. **59**, 326 (1913). - JUNKERSDORF: Pflügers Arch. **186**, 254 (1921). - ROTHMANN: Z. exper. Med. **40**, 255 (1924).

² BERG: Anat. Anz. **42**, 251 (1912). Biochem. Z. **61**, 428 (1914). - Arch. mikrosk. Anat. **94**, 518 (1920). - Pflügers Arch. **195**, 543 (1922); **214**, 243 (1926). BERG u. CAHN-BRONNER: Biochem. Z. **61**, 434 (1914). - CAHN-BRONNER: Ebenda **66**, 289 (1914).

³ STÜBEL: Pflügers Arch. **185**, 74 (1920). - NOEL: C. r. soc. de biol. **86**, 449 (1922). LÖFFELER u. NORDMANN: Virchows Arch. **257**, 119 (1925). - ESAKI: Fol. anat. jap. **3**, 138 (1925).

⁴ NOORDEN, C. v.: Dtsch. Klinik **3**, 204 (1902).

dem ist eine *ausgiebige Eiweißmast*, etwa im Ausmaße einer Fettmast, *nicht möglich*. Soweit übermäßig zugeführtes Eiweiß in großem Maßstabe angesetzt wird, geschieht das in Form von Glykogen und besonders von Fett, während der Stickstoff zur Ausscheidung kommt.

VII. Abbau von Gewebseiweiß (einschließlich Autolyse).

Die Eiweißkörper der Gewebe unterliegen einem fortwährenden Zerfall. Es erscheint von vornherein wahrscheinlich, daß dieser Zerfall zunächst zu denselben Spaltprodukten führt, die — weil sie im Eiweißmolekül vorgebildet sind — in vitro unter der Einwirkung der verschiedensten Agenzien (verdünnte Säuren, Alkalien, gespannter Wasserdampf, proteolytische Enzyme) entstehen, nämlich zu den Aminosäuren. Eine ganze Reihe von Gründen lassen sich für die Annahme eines solchen *hydrolytischen Abbaues des Gewebseiweißes* anführen: So zunächst die Erscheinungen der

Autolyse.

Zusammenfassendes über Autolyse: JACOBY, M.: In Asher-Spiros Erg. Physiol. **1**, Biochem. Teil, 213 (1902). OSTWALD, A.: Biochem. Zbl. **3**, 365 (1905). — VERNON, H. M. in Asher-Spiros Erg. Physiol. **9**, 138 (1910). — LIPSCHITZ, W. in Oppenheimers Handb. d. Biochem., 2. Aufl., **2**, 624 (1925). — OPPENHEIMER, C.: Die Fermente u. ihre Wirkungen, 5. Aufl., 1037 (1925). Lehrb. d. Enzyme 1927, 415.

Man findet in allen normalen Organen proteolytische Enzyme, welche die Fähigkeit haben, Eiweißkörper, Peptone und Peptide in ihre Bausteine zu zerlegen. Läßt man isolierte Organe unter Ausschluß von Bakterienwirkung bei Brutschranktemperatur¹ stehen, so tritt infolge der Tätigkeit dieser Enzyme allmählich eine Verflüssigung ein. SALKOWSKI², der zuerst auf diese — schon früher gelegentlich beobachtete³ — Erscheinung gelenkt hat, hat sie als *Autodigestion* der Organe bezeichnet. Seit JACOBYS⁴ Untersuchungen hat sich statt dessen der Name *Autolyse*⁵ eingebürgert. DE BRUYNE⁶ hat neuerdings, um auch die gleichzeitig verlaufenden synthetischen Prozesse (s. unten) mit einzubeziehen, die Bezeichnung *Autofermentation* vorgeschlagen.

Das Fernhalten der Bakterien geschieht entweder — in nicht ganz verlässlicher Weise — durch Zusatz eines Antisepticums, meist Chloroform oder Toluol, oder durch Arbeiten unter völlig aseptischen Bedingungen: *aseptische Autolyse*⁷ CONRADIS⁸. DE BRUYNE läßt die Organe bei 50–58° ohne Zusatz von antiseptischen Mitteln stehen.

Die chemischen Prozesse in den autolysierenden Organen sind sehr zahlreich, sie betreffen die verschiedensten Gruppen von Körpersubstanzen: Eiweißkörper, Nucleine, Kohlehydrate, Fette. Schon entsprechend ihrer überwiegenden Bedeutung für die Zusammensetzung der Organe stehen die Veränderungen der Eiweißkörper im Vordergrund. Es handelt sich bei ihnen hauptsächlich um hydrolytische Spaltungen. Daß *Enzymwirkungen* vorliegen, ergibt sich daraus, daß die Spaltungen auch in zellfreien Organextrakten⁹ stattfinden und durch Erhitzen verhindert werden.

¹ Autolyse erfolgt auch bei Zimmertemperatur [siehe KAPLANSKY: Biochem. Z. **169**, 245 (1926) und auch bei Temperaturen über 40°].

² SALKOWSKI, E.: Z. klin. Med. **17**, Suppl. Bd., 77 (1891). Über Autolyse in Dtsch. Krank **11**, 147. Berlin u. Wien (1903).

³ HOPPE-SEYLER hat schon 1871 auf die Verflüssigung absterbender Organe hingewiesen und sie mit der Wirkung von Verdauungsfermenten verglichen.

⁴ JACOBY, M.: Hoppe-Seylers Z. **30**, 149 (1900).

⁵ DE BRUYNE: J. Physiol. et Path. gén. **22**, 815, 849, 881 (1924).

⁶ CONRADIS: Hofmeisters Beitr. **1**, 136 (1902).

⁷ SCHWIENING: Virchows Arch. **136**, 447 (1896).

JACOBY¹ konnte das *autolytische Enzym* durch Ammonsulfat (80proz. Sättigung) aussalzen. ROSELL¹ erhielt es durch Ausfällung mit Uranylacetat. Es entstammt nicht etwa dem Trypsin des Pankreas; denn Organe von Tieren, denen das Pankreas vor längerer Zeit exstirpiert worden ist, zeigen unverändertes Autolysierungsvermögen².

Die autolytische Eiweißspaltung verläuft am besten bei mäßig stark *saurer Reaktion*³. Dementsprechend tritt sie gewöhnlich erst nach einer gewissen Latenzzeit post mortem deutlich in Erscheinung, sobald nämlich ein gewisser Aciditätsgrad — im wesentlichen durch Phosphorsäure- und Milchsäurebildung — erreicht ist. Man hat die postmortale Säuerung der Organe geradezu als „Schrittmacher“ der Autolyse bezeichnet. Da die Milchsäure- und wahrscheinlich auch die Phosphorsäurebildung ebenfalls fermentativer Natur sind, so wären sie selbst zu den autolytischen Vorgängen (im weiteren Sinne) zu stellen.

Man hat das autolytische eiweißspaltende Enzym ursprünglich als einheitlich betrachtet. Aber schon der Botaniker VINES hat die Notwendigkeit erkannt, in der Hefe zwei verschiedene autolytische Enzyme anzunehmen. Heute gilt als sicher, daß in autolysierenden Organen *mindestens zwei verschiedene Enzyme* vorkommen, die bei der Eiweißhydrolyse beteiligt sind. Eine Verschiedenheit der Meinungen besteht nur in der Nomenklatur und darin, daß manche Autoren noch eine dritte Enzymart annehmen. Allgemein anerkannt sind⁴:

1. Ein Enzym, das Eiweißkörper in Peptide spaltet, also eine „Protease“, die am kräftigsten bei saurer Reaktion wirkt. Das Optimum der Wirkung liegt bei einer Wasserstoffionenkonzentration von $p_H = 3.5-5.0$. DERNBY⁵ hat dieses von ihm zuerst bei der Hefeautolyse beobachtete Enzym als „Hefepepsin“ bezeichnet. Gegen diesen Namen wurde von BRADLEY mit Recht eingewendet, daß das Optimum für echtes „Pepsin“ bei einer viel höheren Acidität liegt, bei $p_H = 1.5$. BRADLEY⁶ nennt es, da es die Eiweißkörper der Gewebe zuerst angreift, „primäre Protease“. OPPENHEIMER hat für dieses Enzym die Bezeichnung „*Pepsinase*“ in Vorschlag gebracht. Sie ist identisch mit der „ β -Protease“ von HEDIN und der „Endotryptase“ von HAHN.

Nach den Untersuchungen von BRADLEY⁶ ist das eigentliche Gewebseiweiß, das als „Baseneiweiß“ zu betrachten ist, d. h. als Salz des Eiweißes mit Na, K und Ca⁷, für dieses Enzym nicht angreifbar. Erst wenn es durch Säuerung in „Säureprotein“ umgewandelt worden ist, kann das Enzym seine Wirkung entfalten. Die Wasserstoffionenzahl der lebenden Leber wird von BRADLEY und seinen Mitarbeitern auf $p_H = \text{ca. } 7.2$ geschätzt; nach dem Tode steigt sie rapid an, innerhalb von 4 Minuten auf ca. 6.8, nach einigen Stunden hat p_H den Wert von 6.7–6.3, nach einigen Tagen 6.0 erreicht. Diese Säuerung ist in erster

¹ JACOBY, M.: Zitiert auf S. 721. — ROSELL, M.: Inaug.-Dissert. Straßburg 1901.

² MATTHES, M.: Arch. exper. Path. **51**, 442 (1904). — WOHLGEMUTH, J.: Berl. klin. Wschr. **47**, 2182, 2248 (1910).

³ HEDIN, G. u. ROWLAND: Hoppe-Seylers Z. **32**, 341, 531 (1901). — WIENER, H.: Zbl. Physiol. **19**, 349 (1905). — HEDIN, S. G.: Hoppe-Seylers Z. **122**, 307 (1922); **125**, 289 (1923). — J. of biol. Chem. **54**, 177 (1922).

⁴ HEDIN, S. G.: J. of Physiol. **30**, 155 (1904). — Hoppe-Seylers Z. **122**, 307 (1922); **125**, 289 (1923). — J. of biol. Chem. **54**, 177 (1922). — SHIMA: J. of Biochem. **2**, 1 (1922). — ROSA u. MISLOWITZ: Biochem. Z. **140**, 517 (1923).

⁵ DERNBY, K. C.: J. of biol. Chem. **35**, 179 (1918). — OPPENHEIMER, K.: Die Fermente. 2. Aufl., 1026 (1925).

⁶ BRADLEY, H. C.: J. of biol. Chem. **52**, 467 (1922). — SEVINGHAUS, E. L., A. E. KOEHLER u. BRADLEY: Ebenda **57**, 163 (1923). — SEVINGHAUS: Ebenda **57**, 181, 191 (1923). — BRADLEY u. TAYLOR: Ebenda **25**, 261 (1916).

⁷ LOEB, J.: J. gen. Physiol. **1**, 39, 237, 363, 483, 559 (1918/19).

Linie durch Auftreten von Phosphorsäure bedingt, erst in zweiter durch Milchsäure und andere organische Säuren. Eine eigentliche Latenzzeit besteht jedoch nicht; setzt man zu dem frisch entnommenen Organ einen Eiweißkörper, der ein leicht angreifbares Substrat vorstellt, z. B. Gelatine, so setzt die Spaltung sofort ein.

2. Ein ereptisch wirkendes Enzym, das Eiweißkörper nicht anzugreifen aber Peptide bis zu Aminosäuren aufzuspalten vermag, also eine „*Peptidase*“ (OPPENHEIMER). Ihr Optimum liegt bei $p_H = 7.6-8.0$, doch ist sie auch bei starker saurer Reaktion, bis zu $p_H = 3$, noch wirksam. Es ist möglich, daß verschiedene Erepsinasen in autolisierenden Organen vorkommen. Eine solche Erepsinwirkung ist in allen autolisierenden Organen gefunden worden; am kräftigsten ist sie in Dünndarmschleimhaut und Niere, am schwächsten in Gehirn und Muskulatur¹. Die starke Wirkung der Erepsinase ist die Ursache, daß Pepton in autolisierenden Organen in der Regel vermißt wird.

DERNBY nimmt noch ein drittes Enzym an, das er als Trypsin bezeichnet. Es wirkt auf Eiweiß bei schwach alkalischer Reaktion, Optimum $p_H = 7.8^2$. Es entspricht der α -Protease von HEDIN. OPPENHEIMER hat die Bezeichnung „*Trypsase*“ vorgeschlagen. Das Vorkommen dieses Enzyms ist nicht allgemein anerkannt³; zum mindesten scheint es in zahlreichen Organen zu fehlen (Niere und Leber des Meerschweinchens, Niere des Pferdes⁴, Lunge). Jedenfalls steht es in seiner Bedeutung stark hinter den beiden anderen zurück.

Nach diesen Befunden stellt sich der Abbau des Eiweißes in den autolisierenden Organen als eine *Kettenreaktion* dar, die in *drei Phasen* abläuft (von der Tryptasewirkung soll dabei abgesehen werden). In der *ersten* Phase erfolgt die Umwandlung des Organeiweißes in verdauliches Säureeiweiß durch die sich bildenden Säuren. In der *zweiten* Phase findet die eigentliche Proteolyse statt: das Säureeiweiß wird durch die Pepsinase zu Peptiden aufgespalten, wobei eine ziemlich hohe Wasserstoffionenkonzentration ein Optimum für diese Enzymwirkung schafft. In der *dritten* Phase werden die gebildeten Peptide durch die ereptisch wirkende Peptidase weiter zu Aminosäuren gespalten.



Die Peptidbildung verläuft nach HERTZMANN und BRADLEY⁵ in der Regel quantitativ; die ereptische Wirkung dagegen unvollständig, indem sich ein Gleichgewichtszustand zwischen Peptiden und Aminosäuren herstellt, der weitgehend von p_H abhängig sei.

Alle diese Prozesse sind *umkehrbar*. Infolgedessen kann unter bestimmten Bedingungen auch ein *Aufbau* stattfinden. IWANOFF⁶ sowie KOSTYTSCHEW und BRILLIANT⁶ zeigten das für die erste Stufe der Enzymwirkung. Wenn sie bei Gegenwart von primärem Phosphat die Eiweißspaltung nur so weit gehen ließen, daß etwa 50% des Stickstoffs unkoagulabel geworden waren, dann durch Laugen-zusatz das primäre Phosphat in sekundäres umwandelten und weiter bei 60° stehen ließen, so nahm die Menge der leichter fällbaren Produkte wieder zu;

¹ VERNON, H. M.: J. of Physiol. **33**, 517 (1923).

² Siehe auch O. STEPPICH u. N. UTKIN-LEFURWZOFF: Biochem. Z. **150**, 165 (1924); **158**, 38 (1925).

³ RONA, P. u. E. MISLOWITZER: Biochem. Z. **140**, 517 (1923).

⁴ HEDIN, S. G.: Hoppe-Seylers Z. **122**, 307 (1922); J. of biol. Chem. **54**, 177 (1922).

⁵ HERTZMANN, A. B. u. BRADLEY: J. of biol. Chem. **62**, 231 (1924).

⁶ IWANOFF, N.: Biochem. Z. **63**, 359 (1911); **120**, 1 (1921). KOSTYTSCHEW, S. u. W. BRILLIANT: Hoppe-Seylers Z. **91**, 392 (1914).

war die Autolyse weitergegangen, so blieb diese Resynthese aus. Nach neueren Mitteilungen von DE BRUYNE¹ soll diese Resynthese sogar in großem Maßstabe verlaufen und auch einen Wiederaufbau aus Aminosäuren bewirken können², danach wäre auch die Wirkung des ereptischen Enzyms unkehrbar. Nach DE BRUYNE verlaufen in autolisierenden Organen prinzipiell die beiden entgegengesetzten Prozesse der „Lyse“ und der „Plastik“ nebeneinander. Bei fortlaufender Untersuchung eines autolisierenden Organs stelle sich heraus, daß zeitweise der eine, zeitweise der andere Vorgang das Übergewicht haben könne. Saure Reaktion verstärke die lytische, alkalische vor allem die plastische Wirkung.

Diese neueren Untersuchungen über synthetische Vorgänge bei der Autolyse bestätigen ältere Beobachtungen über das „Plasteinphänomen“, d. h. das Auftreten von Gerinnseibildungen in autolisierenden Organen, so z. B. von O. SIMON³ bei der Autolyse der pneumonischen Lunge. Diese Synthesen sind deshalb von ganz besonderem Interesse, weil sie möglicherweise auch beim Eiweißaufbau in den Geweben wirksam werden (s. oben S. 717).

Die Wirkung der autolytischen Proteasen richtet sich vor allem gegen die Zellproteine des betreffenden Organs. Früher hat man auf die „Spezifität“ der autolytischen Enzyme in diesem Sinne großes Gewicht gelegt. Nach JACOBY greift Lebersaft die Eiweißkörper der Lunge nicht an, auch Muskeleiweiß sollte resistent sein (RICHEL⁴). Doch hat man gefunden, daß manche zugesetzten Eiweißkörper angegriffen werden, z. B. Casein, Glutin, Eiereiweiß. JACOBY hat das als „Heterolyse“ bezeichnet. Die Peptidspaltung sollte weniger organspezifisch sein als die Eiweißspaltung. Nach neueren Untersuchungen scheint es, als ob die Annahme einer Organspezifität der autolytischen Fermente nur in sehr beschränktem Umfang aufrechterhalten werden könnte. Es ist richtig, daß manche Eiweißkörper bei Zusatz zu autolisierenden Organen schlechter angegriffen werden als andere. Das liegt jedoch vermutlich an besonderen physikalischen Eigenschaften der einzelnen Eiweißkörper, insbesondere an der Lage des isoelektrischen Punktes, der für ihre Umwandlung in angreifbares „Säureeiweiß“ maßgebend ist⁵. Auch die hemmende Wirkung mancher Proteine, besonders des Serums⁶, die früher auf Antifermente zurückgeführt wurde, erklärt sich nach HERTZMANN und BRADLEY in einfacher Weise durch die der Autolyse ungünstige Lage des isoelektrischen Punktes.

Albumosen sind meist nur in geringer Menge vorhanden (nach JACOBY bei der Autolyse der Lunge mehr als bei der der Leber), echte Peptone im Sinne von KÜHNE pflegen ganz zu fehlen (BIONDI⁷). Das ist auf die kräftige Wirkung des ereptischen Enzyms zurückzuführen.

Die Hauptprodukte bilden die „Bausteine“ des Eiweißmoleküls. Von ihnen wurden fast sämtliche unter den Produkten der Autolyse aufgefunden⁸: Glykokoll, Alanin, Valin, Leucin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Asparaginsäure,

¹ DE BRUYNE: J. Physiol. et Path. gén. **22**, 815, 849, 881 (1924).

² Zu bemerken ist, daß nicht wirklich freie Aminosäuren bestimmt wurden, sondern nur freie Aminogruppen.

³ SIMON, O.: Dtsch. Arch. klin. Med. **10**, 604 (1901).

⁴ RICHEL, CH.: C. r. Soc. Biol. **55**, 656 (1903).

⁵ BRADLEY: J. of biol. Chem. **22**, 113 (1915). — HERTZMANN u. BRADLEY: Ebenda **61**, 275 (1924); **62**, 231 (1924).

⁶ BAER, J. u. A. LOEB: Arch. f. exper. Path. **53**, 1 (1905). — BAER, J.: Ebenda **56**, 68 (1906).

⁷ BIONDI: Virchows Arch. **144**, 373 (1896).

⁸ Siehe vor allem die Arbeiten von KUTSCHER u. LOHMANN: Hoppe-Seylers Z. **39**, 159, 313 (1903); **44**, 381 (1905). — LEVENE: Ebenda, **41**, 393 (1901).

Glutaminsäure, Arginin, Lysin, Histidin, Cystin. Arginin wurde häufig vermisst (Arginasewirkung s. unten). Prolin wurde nicht aufgefunden, vielleicht wird es weiter verändert (LEVENE). Die Aufspaltung in „Bausteine“ wird niemals vollständig. Bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung entstehen maximal 50% inkoagulablen Stickstoffs. Wesentlich ist dabei die hemmende Wirkung der Spaltprodukte: werden sie durch Dialyse entfernt, so kann der nichtkoagulierbare N bis auf 91% steigen¹.

Neben den eiweiß- und peptidsplattend Enzymen kommen bei der Organautolyse noch weitere Fermente zur Wirkung, insbesondere auch solche, welche die bei der Proteolyse und Peptidolyse entstandenen *Eiweißbausteine weiter verändern*. So die *Arginase*, die *Histidase*, ein *Harnstoffbildendes Ferment* und ein solches, das festgebundenen N in *absplaltbaren Stickstoff* zu verwandeln vermag. Diese Enzyme werden, obwohl sie eigentlich nichts zur „Lösung“ der Organe beitragen, in der Regel doch mit zu den „autolytischen“ gestellt. Da sie aber in Substraten und Wirkungen von den eiweißspaltenden Enzymen abweichen, sollen sie nicht hier, sondern an den entsprechenden Stellen (Desaminierung, Harnstoffbildung usw.) besprochen werden. Ihre Wirkungen treten übrigens hinter denen der proteolytischen Fermente stark zurück. Von solchen Produkten weitergehender Veränderung der Bausteine wurden gefunden: Ornithin (als Produkt der Arginasewirkung), Guanidin² (aus Arginin?), Tetramethyldiamin³ (offenbar aus Ornithin bzw. Arginin; Bakterienwirkung?), Pentamethyldiamin³ (offenbar aus Lysin; Bakterienwirkung?), Ammoniak (zum Teil Wirkung der Histidase, zum Teil aus Aminopurinen und wohl auch aus anderen Quellen⁴; JACOBY⁵ hat die Ammoniakbildung als eine Besonderheit der autolytischen Spaltung gegenüber der tryptischen bezeichnet, Schwefelwasserstoff (nach MAGNUS-LEVY⁶), auch bei der aseptischen Autolyse. Ferner N-freie Säuren, deren Ursprung aus dem Eiweiß aber nicht gesichert ist, wie Bernsteinsäure, Milchsäure und flüchtige Fettsäuren. Für diese hält MAGNUS-LEVY eine Entstehung aus Eiweißbausteinen für unwahrscheinlich, während LINDEMANN⁶ sie annimmt. Ob der bei der aseptischen Autolyse gebildete Wasserstoff sowie die Kohlensäure zu einem Teil aus den Proteinen hervorgehen, muß auch dahingestellt bleiben.

Für die Lehre vom intermediären Eiweißstoffwechsel ist vor allem die Frage von Bedeutung, ob und in welchem Ausmaße die *autolytischen Enzyme auch im lebenden Organismus zur Wirkung kommen*, wie schon SALKOWSKI und JACOBY angenommen hatten, oder ob sie erst nach dem Absterben der Gewebe in Funktion treten („Totengräberarbeit“ nach HOFMEISTER). Nachdem man erkannt hat, daß das autolytische Ferment nicht einheitlich ist, und die einzelnen Enzyme unter verschiedenen Bedingungen wirksam sind, wäre diese Frage für jedes einzelne bei der Autolyse aufgefundene Enzym besonders zu prüfen. Auch ist zwischen normalen und pathologischen Verhältnissen zu unterscheiden.

Zahlreiche Gründe sind für und gegen die Beteiligung der autolytischen Enzyme beim physiologischen Eiweißstoffwechsel vorgebracht worden. Man hat geltend gemacht, daß so allgemein verbreitete Stoffe doch wohl irgendeine intravitale Funktion haben müßten; besonders ihre zum Teil spezifische Einstellung

¹ RONA, P. u. E. MISLOWITZER: Biochem. Z. **140**, 517 (1923).

² KUTSCHER, F. u. OTORI: Zbl. Physiol. **1904**, 248.

³ LAWROW: Hoppe-Seylers Z. **33**, 312 (1901). — EMERSON: Hofmeisters Beitr. **1**, 506 (1902); s. auch KUTSCHER u. LOHMANN: Hoppe-Seylers Z. **41**, 332 (1904).

⁴ GYÖRGY u. RÖTHLER: Biochem. Z. **187**, 194 (1927).

⁵ JACOBY, M.: Zitiert auf S. 721.

⁶ MAGNUS-LEVY, A.: Hofmeisters Beitr. **2**, 261 (1902). — LINDEMANN, W.: Z. Biol. **55**, 36 (1910).

auf das Eiweiß desselben Organs lege den Gedanken sehr nahe, daß sie eben dieses Organeiweiß abzubauen hätten.

Vielfach wurde ein Parallelismus gefunden zwischen der Intensität der Abbauvorgänge im lebenden Gewebe und der Stärke der Autolyse in denselben Geweben nach dem Tode. Nicht alle derartigen Beobachtungen haben sich als stichhaltig erwiesen. So hat man Gewicht darauf gelegt, daß Chinin, das den allgemeinen Stoffwechsel und den Eiweißstoffwechsel herabsetze, auch die Autolyse hemme¹. Genauere Untersuchungen haben aber ergeben, daß beide Erscheinungen keineswegs konstant sind. VERNON² fand bei winterschlafenden Igel das ereptische Organferment gegenüber wachen Kontrolltieren stark herabgesetzt. Die einem raschen Abbau unterliegenden sog. Fettkörper der Bienenlarven und -puppen zeigen auch eine stärkere Autolyse³. Hier hat sich zeigen lassen, daß die Autolysensteigerung nicht von einer stärkeren Potenz der Enzyme abhängt, sondern von einer erhöhten Acidität. Ferner zeigen nach SCHLESINGER⁴ und DE BRUYNE⁴ Gewebe von Embryonen und von Neugeborenen — in welchen sehr lebhaftes Stoffwechselvorgänge angenommen werden dürfen — eine besonders kräftige Autolyse. MENDEL und LEAVENWORTH⁴ haben an embryonalen Schweinelebern aber entgegengesetzte Resultate erhalten, die sie durch geringere Säurebildung infolge des Kohlehydratmangels erklären. Im puerperalen Uterus, dessen Gewebe einem raschen Abbau bestimmt ist, haben O. NEUBAUER und LANGSTEIN⁵ keine sichere Steigerung feststellen können.

Überzeugender sind die Beobachtungen, die mehr in den Bereich des Pathologischen fallen. So die gesteigerte Autolyse im Hungerzustand, im Fieber, nach Schilddrüsenfütterung und bei Basedowscher Krankheit; im Gegensatz dazu die herabgesetzte bei Myxödem (s. unten). HAJOS und HOFHAUSER⁶ fanden, daß Röntgenbestrahlung von Meerschweinchen den Rest-N in der Leber steigert, und daß Röntgenbestrahlung von Leberstückchen ebenso deren Autolyse beschleunigt. Ganz besondere Beachtung verdienen die interessanten Beobachtungen von PICK und HASHIMOTO⁷ bei parenteraler Eiweißzufuhr. PICK und HASHIMOTO sensibilisierten Meerschweinchen mit Pferdeserum; sie fanden dann in der Leber einen viel höheren Gehalt an unkoagulierbarem Stickstoff als bei Normaltieren (fast 25% gegen 7—8%), also eine *gesteigerte intravitale Organautolyse*. Setzten sie Blutserum von sensibilisierten Meerschweinchen zu Leberbrei normaler Tiere, so wurde die postmortale Autolyse ebenfalls gesteigert. Es vermehrte sich z. B. der inkoagulable N innerhalb 6 Stunden um 81.69%, in der Kontrollprobe nur um 25.99%; dabei ist zu berücksichtigen, daß Zusatz von normalem Blutserum die Autolyse sogar etwas hemmt (s. S. 724). Entgegengesetzt war die Beeinflussung durch den *anaphylaktischen Shock*. Lebern von Meerschweinchen, die im Shock getötet worden waren, zeigten keine oder nur eine sehr geringe postmortale Autolyse. Das entspricht der bekannten Herabsetzung des Gesamtumsatzes des lebenden Organismus im anaphylaktischen Shock. Wenn PICK und HASHIMOTO zum Leberbrei von Tieren, die mit Pferdeserum sen-

¹ LAQUEUR, E.: Arch. f. exper. Path. **55**, 240 (1906). — RONA, P., MISLOWITZER u. SEIDENBERG: Biochem. Z. **154**, 290 (1924). — HARDIKAR, S. W.: J. of Pharmacol. **23**, 395 (1924).

² VERNON, H. M.: J. of Physiol. **32**, 33 (1905); **33**, 81 (1905/06).

³ BISHOP, G. H.: J. of biol. Chem. **58**, 567 (1923).

⁴ SCHLESINGER: Hofmeisters Beitr. **4**, 87 (1903). — BRUYNE, FR. DE: J. Physiol. et Path. gén. **22**, 849, 881 (1924). — MENDEL, L. F. u. CH. S. LEAVENWORTH: Amer. J. Physiol. **21**, 69 (1908).

⁵ NEUBAUER, O. u. L. LANGSTEIN: Münch. med. Wschr. **49**, 1249 (1902).

⁶ HAJOS u. HOFHAUSER: Biochem. Z. **146**, 204 (1924). — Siehe auch HERZGER: Biochem. Z. **184**, 341 (1927).

⁷ HASHIMOTO u. E. P. PICK: Zbl. Physiol. **27**, 847 (1914). — Arch. f. exper. Path. **76**, 89 (1914). — Z. Immun.forschg **21**, 1, Orig., 237 (1914).

sensibilisiert worden waren. Pferdeserum zusetzten, so wurde die – durch die Sensibilisierung gesteigerte – Autolyse ebenfalls stark gehemmt, und zwar viel mehr, als die Hemmungswirkung von Serum sonst ausmacht. Es konnte also im Leberbrei sensibilisierter Tiere ein postmortaler anaphylaktischer Shock ausgelöst werden. Dieses völlig parallele Verhalten in vivo und in vitro macht es in hohem Maße wahrscheinlich, daß zwischen intravitale Organproteolyse und postmortaler Autolyse ein inniger Zusammenhang besteht in dem Sinne, daß es sich um wesensgleiche Vorgänge handelt. Siehe S. 679 u. 754.

Diese Ergebnisse von PICK und HASHIMOTO über „intravitale Autolyse“ wurden von mehreren Seiten bestätigt. So von FREUND und FENYVESSY¹, die einen höheren Gehalt der Leber an nichtkoagulierbarem N auch bei der passiven Anaphylaxie fanden, von FREUND und RUPP¹, ferner von BIELING, GOTTSCHALK und ISAAK¹; diese Autoren fanden eine sehr beträchtliche Zunahme des nichtkoagulierbaren N auch nach der Reinjektion sensibilisierter Meerschweinchen, wenn sie die Dosis und Applikationsart so wählten, daß die Tiere den anaphylaktischen Shock überlebten. Nach GOTTSCHALK¹ betrifft die Rest-N-Zunahme nach Eiweißinjektion auch die Muskulatur, wenn auch in geringerem Grade als die Leber.

Die schwerstwiegenden Argumente *gegen* die Wirksamkeit der autolytischen Fermente in vivo boten die alten Beobachtungen, daß die Autolyse nur bei *saurer Reaktion* statthafte und daß sie nicht unmittelbar post mortem einsetzt, sondern erst nach einer gewissen *Latenzzeit* von mehreren Stunden; während dieser Zeit sollten die Enzyme erst aus vorhandenen Zymogenen gebildet werden². Diese beiden Einwände haben durch die neueren Fortschritte erheblich an Gewicht verloren. Zunächst ist es nur das pepsinartige Enzym der Autolyse, dessen Wirksamkeit an stärker saure Reaktion gebunden ist, während das trypsinartige Ferment und die Peptidase ihr Optimum bei $pH = 7$ bzw. bei 8 haben. Dazu kommt, daß die früher allgemein verbreitete Annahme, es müsse im Organismus allenthalben schwach alkalische oder wenigstens neutrale Reaktion herrschen, da das Leben mit saurer Reaktion nicht verträglich sei, nicht mehr mit Sicherheit aufrechterhalten werden kann. Es ist sogar recht wahrscheinlich, daß an gewissen Orten, z. B. an manchen Stellen des Muskels während der Kontraktion, ausgesprochen saure Reaktion herrscht. Ferner wird eine „Latenzperiode“ der Autolyse im früheren Sinne von BRADLEY und seinen Mitarbeitern bestritten (s. oben S. 723). Die proteolytische Wirkung soll unter Umständen – z. B. beim Zusatz von Gelatine – sich sofort nachweisen lassen. Die Enzyme müssen also nicht erst aus Vorstufen gebildet werden, sondern sind offenbar fertig vorhanden.

Ferner war früher eingewendet worden, die *Produkte* der Organautolyse seien verschieden von denen, die beim Abbau im Organismus entstehen. Dieser Vorhalt bezog sich in erster Linie auf das Allantoin, das man bei der Autolyse gefunden hatte, als normales Produkt des tierischen Stoffwechsels aber noch nicht kannte³. Aber abgesehen davon, daß das Allantoin nichts mit dem Eiweißstoffwechsel zu tun hat, hat sich seither ergeben, daß es ein physiologisches Stoffwechselprodukt (des Purinstoffwechsels) fast aller Säugetiere ist. Auch auf das Oxyphenylathylamin hat man verwiesen, das bei der Autolyse aufgefunden

¹ FENYVESSY u. H. FREUND: Biochem. Z. **96**, 223 (1919). – FREUND, H. u. F. RUPP: Arch. f. exper. Path. **99**, 137 (1923). – BIELING, R. u. A. GOTTSCHALK u. S. ISAAK: Klin. Wschr. **2**, 1560 (1922). – GOTTSCHALK, A.: Ebenda **3**, 109 (1923).

² LANE-CLAYTON, J. E. u. S. P. SCHRYVER: J. of Physiol. **31**, 169 (1904).

³ POHL, J.: Arch. exper. Path. **48**, 367 (1902). – WIENER, H.: Zbl. Physiol. **19**, 349 (1905).

wurde und das jedenfalls nicht auf dem Hauptwege des physiologischen Tyrosinabbaues liegt (s. S. 926). Doch ist es wohl möglich, daß kleine Mengen von Oxyphenyläthylamin auch im lebenden Organismus entstehen, z. B. als Zwischenprodukt bei der Adrenalinbildung (s. S. 872); vor allem aber ist bei den Autolyseversuchen, in denen es gefunden wurde, die Mitwirkung von Bakterien nicht völlig ausgeschlossen. Etwas Ähnliches gilt von dem gelegentlichen Befunde von Diaminen bei der Autolyse und von dem Auftreten giftiger Produkte¹. Auch das Auftreten von Albumosen hat man angeführt, indem man die Meinung vertrat, daß beim intravitalen Abbau Albumosen nicht entstehen dürften; denn injizierte Albumosen und solche, die im Körper bei Krankheiten entstünden, gingen als solche in den Harn über. Demgegenüber ist zu berücksichtigen, daß auch bei der Autolyse nur geringe Mengen von Albumosen gefunden werden, daß es vielleicht auf die Art der Albumosen ankommt, und endlich, daß injizierte Albumosen vielleicht nicht zu den intracellulären Orten des Abbaues gelangen².

Umgekehrt hat man geltend gemacht, daß bei der Autolyse manche Stoffe deren Auftreten als intermediäre Produkte während des Lebens als wahrscheinlich angenommen wurde, wie Arginin, Histidin, Prolin, Peptone, unter den Produkten der Autolyse vielfach vermißt wurden. Diese negativen Befunde sind derzeit größtenteils genügend erklärt: das Fehlen von Peptonen durch die Gegenwart des stark wirksamen ereptischen Enzyms, das des Arginins und des Histidins durch die Anwesenheit der Arginase und Histidase.

Nach dem jetzigen Stande des Wissens spricht also kein gewichtiger Grund mehr gegen die Annahme, daß die autolytischen Enzyme, insbesondere das proteolytische und das peptidspaltende, während des Lebens zur Wirkung kommen und als Werkzeuge des physiologischen Stoffwechsels zu betrachten sind. Diese Ansicht ist gegenwärtig fast allgemein angenommen. Zuzugeben ist, daß ein zwingender Beweis für sie noch nicht erbracht ist. Der Unterschied zwischen ihrer Funktion im lebenden und im toten Organ würde nur darin bestehen, daß ihre Tätigkeit während des Lebens geordnet und geregelt ist, daß sie durch die weitere Zerstörung oder den Abtransport der Spaltungsprodukte gefördert wird; post mortem fehlen dagegen die regulierenden Mechanismen; durch die (im Versuch meist angewendete) mechanische Zertrümmerung der Zellen fallen störende Scheidewände weg, ebenso durch die lipoidlösende Wirkung der gebräuchlichen Antiseptica³; weiter begünstigt die post mortem rasch eintretende Verschiebung der Reaktion ins saure Gebiet die Wirkung des peptischen Autolyse-enzym; andererseits wird die Autolyse durch die Anhäufung von Spaltprodukten gehemmt, so daß sie schließlich zum Stillstand kommt. Von Bedeutung ist ferner auch die fehlende oder ungenügende Sauerstoffzufuhr bei der gewöhnlichen Autolyse.

Danach wird man als wichtige „Lebensaufgabe“ der autolytischen Fermente den Abbau des Gewebseiweißes zur Stufe der Aminosäuren zu betrachten haben, also die erste Hauptphase des Eiweißabbaues. Eine zweite Aufgabe bildet vielleicht die Leitung des Prozesses in umgekehrter Richtung zum Zwecke der Eiweißsynthese (s. oben S. 717 und 723). Ist diese Annahme richtig, daß die autolytischen Enzyme Abbau und Aufbau der Eiweißkörper während des Lebens besorgen, so bedeuten die neueren Erkenntnisse über den Chemismus der autolytischen Vorgänge ohne weiteres auch eine Aufklärung des Geschehens im

¹ Doch treten Giftwirkungen auch mit den Produkten der aseptischen Autolyse ein, z. B. auch dann, wenn man Organstückchen in die freie Bauchhöhle verbringt [E. C. MASON, E. C. DAVIDSON u. C. W. MATTHEW: J. Labor. a. clin. Med. **10**, 906, 997 (1925)].

² Siehe A. MAGNUS-LEVY in v. Noordens Handb. d. Path. d. Stoffw. **1**, 89 (1906).

³ Siehe auch CHIARI: Arch. exper. Path. **60**, 256 (1909).

Stoffwechsel. Es wäre dann z. B. die oben gegebene Stadienfolge: Natives Gewebseweiß $\rightarrow$ Säureeweiß $\rightarrow$ Peptide $\rightarrow$ Bausteine auch für den intravitalen Abbau gültig.

Für die zweite Hauptphase des Eiweißabbaues, den Abbau der Aminosäuren, kommen autolytische Vorgänge nicht oder nur in untergeordnetem Maße für die einzelnen obenerwähnten Fälle in Betracht (Arginasewirkung, Histidasewirkung, Ammoniakbildung, Harnstoffbildung), wenn man diese Prozesse überhaupt zur Autolyse rechnen will. Ob die Enzyme, welche die Aminosäuren im allgemeinen abbauen, etwa fest an die Zellen gebunden sind, ob sie so empfindlich sind, daß sie mit dem Absterben der Zellen zugrunde gehen (vielleicht selbst autolytisch verdaut werden), oder ob diese Prozesse überhaupt nicht fermentativer Natur sind, muß dahingestellt bleiben.

Keinem Zweifel unterliegt es, daß autolytische Eiweißzersetzung *unter pathologischen Verhältnissen* eine bedeutende Rolle spielen kann¹. Wenn ein Gewebsteil aus der Zirkulation ausgeschaltet wird, z. B. durch Gefäßverschuß (blander Infarkt), oder auf andere Weise (abgestorbener Fetus), überhaupt in allen aseptischen Nekrose- (und Nekrobiose-) Herden herrschen dieselben Bedingungen, die man beim Autolyseversuch künstlich herstellt, und es ist eigentlich selbstverständlich, daß hierbei autolytische Prozesse stattfinden. JACOBY² hat Hunden Teile der Leber abgebunden und konnte dann in den so ausgeschalteten Partien Produkte der Autolyse nachweisen. Ebenso hat man in Feten, die im Mutterleibe abgestorben waren, reichlich nichtkoagulablen N gefunden (SCHLESINGER, VAN BRUYNE, s. oben S. 726). Die mikroskopischen Veränderungen in aseptisch aufbewahrten Organen entsprechen auch denjenigen bei Organnekrose³.

Weniger einfach liegen die Verhältnisse bei anderen pathologischen Zuständen, z. B. bei der *Lösung der Pneumonie*. O. SIMON⁴ hat in Untersuchungen aus der F. MÜLLERSchen Klinik gezeigt, daß pneumonisch infiltrierte Lunge bei fünftägigem Stehen im Brutschrank unter Zusatz von Toluol rasch erweicht, unter starker Abnahme des Fibrins, Schwinden der roten Blutkörperchen und Auflösung der Zelleiber der Leukocyten. Während dabei das Gerüst des eigentlichen Lungengewebes in der Hauptsache intakt bleibt, werden als Produkte der Proteolyse Tyrosin und Leucin nachweisbar. Bei der Autolyse von Extrakten pneumonischer Lungen wurden in weiteren Untersuchungen aus der MÜLLERSchen Klinik auch Lysin, Arginin und Histidin nachgewiesen. Danach ist es zum mindesten sehr wahrscheinlich, daß auch bei der „Lösung“ des pneumonischen Exsudates im Lebenden enzymatisch-autolytische Prozesse entscheidend mitwirken.

Normale Lunge unterliegt allerdings auch der Autolyse. In vergleichenden Versuchen mit 14-tägigem Verweilen im Brutschrank fand R. FRANCK⁵ die Menge des abgebauten Eiweißes bei der grauen Hepatisation nicht einmal größer als bei der Autolyse normaler Lunge. Dagegen ergibt sich aus seinen Zahlen, daß die Menge der gebildeten Aminosäuren bei der autolysierten pneumonischen Lunge viel größer war (bei grauer Hepatisation entspr. 7.4 ccm n₁₀-Säure, bei roter entspr. 5.4 ccm, bei normaler Lunge entspr. 2.6 ccm). Ein Vergleich

¹ Siehe auch F. UMBER: Berl. klin. Wschr. **40**, 185 (1903).

² JACOBY, M.: Hoppe-Seylers Z. **30**, 149 (1900).

³ HAUSER: Arch. exper. Path. **20**, 162 (1886). — KRAUS, FR.: Arch. exper. Path. **22**, 174 (1889). — SIEGERT: Hofm. Beite. **1**, 114 (1902).

⁴ MÜLLER, F.: Verh. d. naturf. Ges. in Basel **13** (1901). — Verh. d. 20. Kongr. f. inn. Med. **1902**, 192. — SIMON, O.: Dtsch. Arch. klin. Med. **70**, 604 (1901). — BOHM, G.: Ebenda **98**, 583 (1910).

⁵ FRANCK, R.: Z. exper. Med. **36**, 127 (1923).

der Geschwindigkeit der Autolyse in normaler und in pneumonischer Lunge liegt noch nicht vor. Die Enzyme der Proteolyse des Lungenexsudates stammen wahrscheinlich, wie schon F. MÜLLER und SIMON betonten, aus den eingewanderten *Leukocyten*, die bei der Blutgerinnung in Massen zugrunde gehen. Mitwirkung von Bakterienfermenten (Pneumokokkenfermenten) kann nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Autolyse der pneumonischen Lungen handelt es sich im wesentlichen nicht um eine Autolyse der Lungen, sondern um eine solche der Leukocyten mit „Heterolyse“ von Fibrin und Erythrocyten. Auch zugesetztes Fibrin wird in geringem Maße gelöst. Zur Wirkung kommen jedenfalls das pepsinartige und das ereptische autolytische Enzym; ein tryptisches soll nach DERNBY¹ fehlen, während das von NYE angegebene p_H -Optimum von 7–8 dem Vorkommen einer Tryptase entsprechen würde. Die Angaben über das p_H -Optimum lauten aber sehr verschieden. SIMON gibt an, daß in seinen Untersuchungen saure Reaktion sich einstellte, die vor allem durch das Auftreten von Milchsäure bedingt war. SIMON hat auch Plasteinbildung beobachtet, die als synthetische Wirkung zu deuten wäre. Das autolytische Enzym geht in das Sputum und in den Harn über².

Die Bemühungen, Produkte der Autolyse des pneumonischen Exsudats in Blut und Harn aufzufinden, haben nur geringe Erfolge gehabt. SIMON fand, daß der Harn nach der Krise der Pneumonie mit $FeCl_3$ häufig eine Braunfärbung gibt, die auf die Gegenwart von Aminosäuren hinweist. Mit den neueren Methoden der Amino-N-Bestimmung hat man weder im Harn noch im Blut regelmäßig Steigerung des normalen Gehaltes nachweisen können (s. oben S. 691). Dagegen scheinen Albumosen häufig mit dem Urin ausgeschieden zu werden. (s. S. 698). Auch im Sputum sind Albumosen nachgewiesen worden³. Die bei der Autolyse des Exsudats gebildeten Aminosäuren werden wahrscheinlich weiter abgebaut und erscheinen in den Ausscheidungen in Form der gewöhnlichen Endprodukte. Eine Vermehrung des Harnstickstoffs zur Zeit der Lösung der Pneumonie wurde z. B. von COOK⁴ nachgewiesen. Vermutlich können die gebildeten Bausteine auch zum Wiederaufbau verwendet werden. Siehe oben S. 719.

Das Enzym der *Leukocyten*⁵ zeichnet sich nach älteren Angaben durch seine besondere Fähigkeit zur Heterolyse aus; es löst nicht nur die zelleigenen Proteine, sondern auch Fibrin, Casein, koaguliertes Serum und Lungengewebe, Pneumokokken⁶. Es scheint nur den echt neutrophil granulierten Leukocyten zuzukommen.

Dieses Leukocytenferment kommt außer bei der Pneumonie bei vielen anderen pathologischen Zuständen zur Wirkung. So bei der sog. „*Fibrinolyse*“, die nach RULOT⁷ auf eingeschlossene Leukocyten zurückzuführen ist; ferner bei

¹ DERNBY, K. G.: J. of biol. Chem. **35**, 179 (1918). — NYE, R. N.: J. of exper. Med. **35**, 153 (1922). — LORD, F. T.: Ebenda **30**, 379 (1919). — JOBLING, J. W.: Ebenda **16**, 269 (1912).

² BITTORF, A.: Dtsch. Arch. klin. Med. **91**, 212 (1907).

³ WANNER, Dtsch. Arch. klin. Med. **75**, 374 (1903).

⁴ COOK, H. W.: Bull. Hopkins Hosp. **13**, 307 (1902).

⁵ LEBER: Die Entstehung der Entzündung. Leipzig 1891. — OPIE, E. L.: J. of exper. Med. **7**, 759 (1905). — PFEIFFER, TH.: Wien. klin. Wschr. **19**, 1249 (1906). — ERBEN, F.: Münch. med. Wschr. **53**, 2567 (1906). — Zbl. inn. Med. **1907**, 81. — JOCHMANN, G.: Virchows Arch. **194**, 352 (1908). — Z. Hyg. **61**, 71 (1908). — JOCHMANN, G. u. LOCKEMANN: Hofmeisters Beitr. **11**, 450 (1908). — BRADLEY, B.: J. of Hyg. **10**, 860 (1912).

⁶ JOCHMANN, G. u. LOCKEMANN: Zitiert unter ⁵). — JOBLING, J. W. u. F. STROUSE: J. of exper. Med. **16**, 860 (1912). — FIESSINGER, N. u. ROLDOWSKA: C. r. Soc. Biol. **74**, 573 (1913).

⁷ RULOT: Arch. internat. Physiol. **1**, 152 (1904).

der Autolyse entzündlicher Punktionsflüssigkeiten¹, vor allem aber bei der eigentlichen *Eiterbildung*.

NEUKOMM² hat schon im Jahre 1860 in einem eitrigen Exsudat Leucin und Tyrosin gefunden. NAUNYN² faßte 1865 Leucin, Tyrosin, Xanthin und Guanin, die er in Eiter beobachtete, als Produkte des Eiweißzerfalls auf. Beim gewöhnlichen bakteriell erzeugten Eiter kommen freilich auch die Wirkungen der proteolytischen Bakterienenzyme in Frage; doch zeigt auch steriler Eiter stark eiweißspaltende Eigenschaften³. Eiter aus tuberkulösen kalten Abscessen, der arm an neutrophilen Leukocyten ist, hat geringe proteolytische Wirkung.

Starke autolytische Prozesse verlaufen ferner in *malignen Neubildungen*. PETRY⁴ u. a. haben gefunden, daß Carcinomgewebe viel schneller autolytisch zerfällt als das Muttergewebe, aus dem es hervorgegangen ist. Nach anderen Autoren besteht dagegen kein wesentlicher Unterschied⁵. Fast alle Untersuchungen sind ohne Berücksichtigung der Milieuverhältnisse, besonders der hier so wichtigen Wasserstoffionenkonzentration, ausgeführt worden. Die mitunter so lebhaft Autolyse der Carcinome ist vermutlich eine Folge der von O. WARBURG entdeckten raschen und reichlichen Milchsäurebildung, die günstige Aciditätsverhältnisse für die Autolyse schafft (BRADLEY und TAYLOR). Man hat den autolytischen Enzymen der Tumoren eine ausgesprochene Fähigkeit zur „Heterolyse“ zugeschrieben⁶ und damit ihre Bösartigkeit, das vordringende Wachstum in andere Gewebe hinein, zu erklären versucht. In anderen Fällen hat man aber kein oder nur ein geringes heterolytisches Vermögen gefunden⁷⁻⁸. Nach ABDERHALDEN ist das ereptische Enzym des Carcinoms ein *atypisches*. Während normaler Organpreßsaft aus (+)-Alanylglycylglycin in (-)-Alanin und Glycylglycin spaltet, entsteht unter der Einwirkung von Carcinompreßsaft Glykokoll und (+)-Alanylglycin:

(+)-Alanyl-glycyl-glycin
Spaltung durch norm. Enzym

(+)-Alanyl-glycyl-glycin
Spaltung durch Carcinompreßsaft

Autolytische Enzyme, die aus Magenkrebsen in die Magenöhle gelangen, wurden von F. MÜLLER und seinen Schülern⁹ zum Teil für die eigenartigen Aciditätsverhältnisse des carcinomatösen Mageninhaltes, besonders für die Erscheinung des Salzsäuredefizits verantwortlich gemacht. EMERSON zeigte, daß die Verdauung im carcinomatösen Magen weiter geht als im normalen; hier überschritten 50% des inkoagulablen N die Albumosengrenze, im Mageninhalt

¹ UMBER, F.: Münch. med. Wschr. **49**, 1169 (1902). — Z. klin. Med. **48**, 364 (1903). — ZAK, Wien. klin. Wschr. **18**, 376 (1905). — FIESSINGER, N. u. P. MARIE: C. r. Soc. Biol. **66**, 915 (1909). — DOCHEZ, A. R.: J. of exper. Med. **11**, 718 (1909).

² NEUKOMM: Arch. Anat. u. Physiol. **1860**. — NAUNYN, B.: Ebenda **1865**, 166. — Siehe auch F. WANNER: Inaug.-Dissert., Basel 1903.

³ HERTZ: Münch. med. Wschr. **55**, 957 (1908).

⁴ PETRY: Hofmeisters Beitr. **2**, 94 (1902). — YOSHIMOTO, S.: Biochem. Z. **22**, 299 (1909).

⁵ HESS, L. u. P. SAXL: Wien. klin. Wschr. **21**, 1183 (1908).

⁶ NEUBERG, C.: Berl. klin. Wschr. **42**, 115 (1905); **43**, 593 (1906). — NEUBERG, C. u. ASCHER: Arb. path. Inst. Berlin **1906**, 593. — Biochem. Z. **26**, 344 (1910). — BLUMENTHAL, F. u. C. NEUBERG: Z. Krebsforsch. **10**, 246 (1911). — BLUMENTHAL, F. u. H. WOLFF: Med. Klin. **1**, 166 (1905). — BAER, J. u. H. EPPINGER: Verh. dtseh. Ges. inn. Med. **1905**, 224.

⁷ HESS, L. u. SAXL: Beitr. Krebsforsch. **1** (1909). — KEFINOW: Z. Krebsforsch. **7**, H. 3. — BLUMENTHAL, F., M. JACOBY u. C. NEUBERG: Med. Klin. **5**, 1595 (1909).

⁸ ABDERHALDEN, E., P. RONA, A. H. KOELKER, MEDIGREANT u. L. PINCUSOHN: Hoppe-Seylers Z. **60**, 415 (1909); **62**, 145 (1909); **66**, 265, 276 (1910). — ABDERHALDEN, E. Z. Krebsforsch. **9**, 266 (1910).

⁹ EMERSON, CH. P.: Dtsch. Arch. klin. Med. **72**, 415 (1902). — FISCHER, H.: Ebenda **93**, 98, 456 (1908). — Siehe auch G. KLEMPERER: Z. klin. Med. **14**, 147 (1888).

von Magencarcinomatösen dagegen 72.5%. Während ferner im normalen Magen die Eiweißaufspaltung nicht bis zu den einfachen Aminosäuren fortschreitet, scheint das im carcinomatösen Magen der Fall zu sein. H. FISCHER konnte aus carcinomatösem Mageninhalt, der längere Zeit der antiseptischen Autolyse überlassen worden war, eine Reihe von Eiweißbausteinen (Leucin, Tyrosin, Arginin, Lysin) isolieren. Die Möglichkeit, daß unter solchen Verhältnissen zurückgetretener Pankreassaft und Enzyme von Mikroorganismen mitwirken, ist nicht völlig auszuschalten. O. NEUBAUER und H. FISCHER¹ haben dann bei Zusatz von Glycyltryptophan zu carcinomatösem Mageninhalt fast regelmäßig eine Spaltung dieses Dipeptids nachweisen können, wie sie bei Zusatz zu Mageninhalt von Gesunden und anderen Kranken nicht auftritt. Die diagnostische Verwertbarkeit der Probe wird durch die Möglichkeit eines Rückströmens von Pankreassekret und Beimengung von Blutfermenten (die ebenfalls spalten), beeinträchtigt.

Autolytische Vorgänge in großem Maßstabe finden bei den schweren Erkrankungen der Leber statt, die mit Nekrosen in diesem Organ einhergehen, besonders bei der akuten Leberatrophie und bei der Phosphorvergiftung (s. oben S. 686 und 688). Die schweren Allgemeinerscheinungen, die bei Nekrosen in der Leber auftreten, sind von manchen Autoren als Autointoxikation durch die bei der Autolyse auftretenden Spaltungsprodukte als „Abbauintoxikation“ gedeutet worden².

Die Untersuchungen von CHEN, MEEK und BRADLEY³ machen es wahrscheinlich, daß autolytische Prozesse auch bei der Muskelatrophie nach Nerven-durchschneidung eine Rolle spielen. Die Autolyse in solchen degenerierenden Muskeln wurde bis 100% stärker gefunden als in normalen Muskeln.

Schon oben wurde erwähnt, daß auch bei pathologisch gesteigertem Eiweißabbau stärkeres autolytisches Vermögen der Gewebe beobachtet wurde. Verschiedene Autoren haben im Hunger gesteigerte Autolyse beobachtet⁴, ebenso nach Röntgenbestrahlung⁵, im Fieber⁶, nach Schilddrüsenfütterung⁶ und beim Morb. Basedow⁷. Bei Myxödem soll dagegen die Leberautolyse herabgesetzt sein. LAQUEUR⁸ fand Steigerung der Autolyse bei Sauerstoffmangel. Nach BRADLEY und TAYLOR⁹ sind diese Autolysesteigerungen in der Regel auf Säuerungen der Gewebe zurückzuführen, z. B. durch unverbrannte Stoffwechselprodukte (Fettsäuren), durch Anhäufung von CO₂ usw. Dasselbe gelte von der gesteigerten Autolyse bei Vergiftungen mit Uran, Phosgen, Senfgas und Dichloräthylsulfid und Chlorkiprin.

Nächst den Beobachtungen über Autolyse wird die Annahme, daß der Abbau des Eiweißes im Körper im wesentlichen ein hydrolytischer ist und zur Aufspaltung in die „Bausteine“ führt, vor allem dadurch gestützt, daß solche

¹ NEUBAUER, O. u. H. FISCHER: Dtsch. Arch. klin. Med. **97**, 495 (1908). Münch. med. Wschr. **55**, 879 (1908).

² FISCHLER, F.: Physiol. u. Path. d. Leber, 2. Aufl., 176. Berlin 1925.

³ CHEN, K. K., W. MEEK u. H. C. BRADLEY: J. of biol. Chem. **61**, 807 (1924).

⁴ LANE CLAYTON u. SCHRYVER: J. of Physiol. **31**, 169 (1904). ARONSON u. F. BLUMENTHAL: Z. klin. Med. **65**, 1 (1908). — Siehe jedoch BRUYNE (zitiert auf S. 724): Steigerung der plastischen gegenüber den lytischen Prozessen.

⁵ HERZGER, R.: Inaug.-Dissert. Leipzig 1924. HAJOS, K. u. ST. HOFHAUSER: Biochem. Z. **146**, 204 (1924).

⁶ SCHRYVER: J. of Physiol. **32**, 159 (1905). BAYER, G.: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien. Math.-naturwiss. Kl., Abt. III **118**, 181 (1909).

⁷ KOTTMANN, K.: Z. klin. Med. **71**, 369 (1910).

⁸ LAQUEUR, E.: Hoppe-Seylers Z. **79**, 82 (1912).

⁹ BRADLEY, H. C. u. J. TAYLOR: J. of biol. Chem. **25**, 261 (1916).

„Bausteine“ oder Stoffe, die sich augenscheinlich von ihnen ableiten, im Organismus nachweisbar sind. Unter gewöhnlichen Verhältnissen könnten diese Stoffe allerdings aus dem im Darm resorbierten Nahrungsmaterial stammen. Man hat sie aber auch im Hungerzustand gefunden, oder bei N-armer Ernährung in so großer Menge, daß sie nicht aus der Nahrung abgeleitet werden können.

So findet man Aminosäuren wenigstens eine Stickstoffreaktion, die sich wie der N von Aminosäuren verhält - auch im Nüchternzustand und bei völligem Hunger in den Geweben, im Blut und im Harn. Aus VAN SLYKE und MEYERS¹ Untersuchungen ergeben sich bei Hunden folgende Mittelwerte für den Amino-N der Organe (s. auch oben S. 713):

	5 Stunden nach der Mahlzeit	12 Stunden nach der Mahlzeit	18 Stunden nach der Mahlzeit	Hunger			
	mg %	mg %	mg %	2 Tage	4 Tage	6 Tage	12 Tage
Leber	43	59	83	69	70	88	90
Muskel	66	55	68	67	46	65	60
Niere	40	53	71	46	84	70	91
Milz	70	92	147	69	93	99	—
Jejunum	76	54	101	45	49	67	71
Blut	8	6	8	6	7	5	5

Die Tabelle zeigt, daß der Amino-N der Organe, besonders der Leber, im Hungerzustand erheblich zunimmt. Eine andere Quelle für diesen Zuwachs an Amino-N als das Eiweiß der Organe kommt kaum in Betracht.

Auch im *Blute* ist nach Versuchen MARINOS² an Hunden der Amino-N im Hungerzustand vermehrt (siehe S. 678).

Die Befunde von einzelnen Aminosäuren in den Geweben, im Blute und im Harn, die weiter oben erwähnt sind (S. 677, 679), sind deshalb für die hydrolytische Aufspaltung von Gewebeiweiß nicht beweiskräftig, da sie sich meist nicht auf den Hungerzustand beziehen.

Weiter finden sich im normalen Organismus, auch im hungernden, eine Reihe von *Substanzen*, die sich nach ihrer chemischen Konstitution offenbar *von bestimmten Aminosäuren ableiten*, so das Adrenalin und das Thyroxin aus dem Tyrosin resp. auch aus dem Phenylalanin; die Melanine scheinen ebenfalls aus dem Tyrosin zu entstehen; das Taurin der Galle aus Cystin; im Hundeharn die Kynurensäure aus Tryptophan und gelegentlich die Urocaninsäure aus Histidin. Doch bieten auch diese Erwägungen keinen ganz sicheren Beweis für die Bildung freier Aminosäuren aus Organeiweiß. Es ist die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß z. B. die Veränderung des Tyrosinbausteins zu einem Adrenalinkörper erfolgt, solange er sich noch in Kombination mit anderen Aminosäuren resp. im Verbands eines Eiweißmoleküls befindet.

Eine Reihe von Aminosäuren wird „*abgefangen*“, wenn in den Körper bestimmte Substanzen eingeführt werden, die durch „*Paarung*“ mit Körperbestandteilen eine Entgiftung erfahren. Am weitesten verbreitet und am längsten bekannt ist die Paarung mit *Glykokoll* (s. S. 762). Ihr unterliegen zahlreiche aromatische Säuren, wie Benzoesäure usw., ferner von normalen Körperbestandteilen die Cholsäure. Etwas gepaartes Glykokoll (Hippursäure) findet sich schon im normalen Harn. Die Glykokollpaarung kann, wie besonders WIECHOWSKI gezeigt hat, in außerordentlich großem Maßstabe stattfinden: bis zu 64% des Harnstickstoffs können im Harn als gepaartes Glykokoll erscheinen. Aber gerade dieses eminente Glykokollbildungsvermögen des Körpers

¹ VAN SLYKE u. G. MEYER: J. of biol. Chem. **16**, 231 (1913 14).

² MARINO, S.: Arch. Farmacol. sper. **36**, 56 (1923).

zeigt, daß dieser Fall *nicht* als Beweis für die hydrolytische Aufspaltung des Gewebseeiweißes im Körper gelten kann. Denn die Eiweißkörper sind viel zu arm an diesem Baustein, als daß sie ihn in so großen Mengen durch einfache direkte Aufspaltung liefern könnten. ABDERHALDEN und HIRSCH haben zudem gezeigt, daß der Körper solcher Tiere nicht einmal an Glykokoll verarmt. Die große Menge von Glykokoll muß also auf andere Weise im Körper entstanden sein als durch einfache Hydrolyse. (Siehe unten S. 763 Abschnitt „Synthesen von Aminosäuren“.)

Eine weitere ähnliche Paarung ist die an *Glutamin*. Der Mensch bindet eingeführte Phenyllessigsäure an dieses Amid; man darf daraus schließen, daß es im Körper zur Verfügung steht. (Siehe S. 768 Abschnitt „Synthesen von Aminosäuren“.) Beim Vogel wird eingeführte Benzoesäure nicht mit Glykokoll gepaart, sondern erscheint im Harn als Ornithursäure, also gebunden an *Ornithin*, das im Körper zweifellos aus Arginin durch Harnstoffabspaltung hervorgegangen ist. (Siehe S. 769 Abschnitt „Synthesen von Aminosäuren“.) Ein weiteres Beispiel bietet das etwas kompliziertere Schicksal eingeführter Halogenbenzole, speziell beim Hund. Führt man hier Brombenzol zu, so erscheint im Harn eine Mercaptursäure, d. h. eine Verbindung des zu Bromphenol oxydierten Brombenzols mit einem acetylierten *Cystein*. Dieser Fall verdient für die vorliegende Frage ein ganz besonderes Interesse. KAPFHAMMER u. a. haben nämlich gezeigt, daß diese Paarung im Zustande des Eiweißminimums *nicht* stattfindet, und THOMAS hat daraus den Schluß gezogen, daß Cystein nur aus Nahrungseiweiß entstehe, nicht dagegen aus Körpereiweiß. Gerade dieser Befund bildet eine der Hauptstützen für seine Ansicht, das Gewebseeiweiß werde *nicht* hydrolytisch abgebaut (siehe S. 737). Der Schluß erscheint aber nur gerechtfertigt für dasjenige Gewebseeiweiß, das im Eiweißminimum zersetzt wird. Ob er auch für das Gewebseeiweiß Geltung hat, das darüber hinaus, z. B. im Hunger, zersetzt wird, ist zum mindesten ungewiß. Untersuchungen über die Fähigkeit zur Mercaptursäurebildung im Hunger scheinen noch zu fehlen.

Weitere Befunde, die für das Auftreten von einfachen Bausteinen im Organismus sprechen, liefern gewisse seltene Stoffwechselanomalien. Bei der *Cystinurie* (siehe S. 906 „Stoffwechsel des Schwefels“) wird Cystin in verhältnismäßig großer Menge im Harn ausgeschieden; in manchen Fällen erscheinen neben ihm auch andere Aminosäuren: Tyrosin, Leucin; auch Lysin wurde nachgewiesen; in manchen Fällen wurden auch die beiden Diamine Putrescin und Cadaverin gefunden, die augenscheinlich von Arginin und Lysin abstammen. Doch bieten diese Befunde bei einem pathologischen Zustand keinen Beweis für das Vorkommen der freien Bausteine unter physiologischen Verhältnissen. Man hat sogar aus dem Verhalten eingeführter Aminosäuren beim Cystinuriker den Schluß gezogen, daß eine hydrolytische Aufspaltung von Eiweiß im Organismus abzulehnen ist (siehe oben S. 710 und S. 917 Abschnitt „Stoffwechsel des Schwefels“).

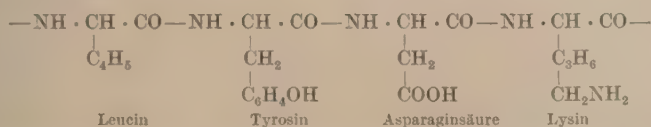
Klarer als bei der Cystinurie liegen die Verhältnisse bei der *Alkaptonurie*. Bei dieser Stoffwechselanomalie erscheint im Harn die Homogentisinsäure, die nach ihrer Formel und nach dem Ausfall von Fütterungsversuchen zweifellos aus den beiden aromatischen Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin entsteht. Sie wird auch im Hungerzustand ausgeschieden. Das spricht dafür, daß die beiden genannten Aminosäuren auch aus dem Gewebseeiweiß abgespalten werden. Da die Alkaptonuriker in der Regel keine weiteren krankhaften Allgemeinstörungen zeigen, so ist kaum anzunehmen, daß ihr Eiweißstoffwechsel sich sonst grundsätzlich von dem Gesunder unterscheidet. (Siehe unten S. 851, Alkaptonurie).

Ein weiterer Grund, der zwingt, einen sehr tiefgreifenden Abbau des Zelleiweißes anzunehmen, ergibt sich aus den Erfahrungen über den *Umbau* von Organeiweiß. Auch hier können nur Vorgänge im hungernden Organismus als beweiskräftig gelten; solche liegen aber vor. Wenn beim Hungernden Haare und Nagel wachsen, so muß das dazu notwendige sehr cystinreiche Keratin aus anderen viel cystinärmeren Proteinen gebildet werden, und das ist ohne vorherige weitgehende hydrolytische Aufspaltung kaum denkbar. Ähnliche Schlüsse ergeben sich aus den Vorgängen bei der Reife der Geschlechtsdrüsen des Lachses, die ebenfalls sich bei völligem Ausschluß von Nahrungsaufnahme abspielen. (Siehe S. 738 „Umbau von Gewebseiweiß“.)

Der Organismus hat also jedenfalls die Fähigkeit, sein *Gewebseiweiß hydrolytisch aufzuspalten*. Über die dabei auftretenden *Zwischenstufen* ist kaum etwas bekannt. Grundsätzlich sind zwei mögliche Wege denkbar: Entweder es werden aus dem großen Eiweißmolekül die Bausteine *einzelne* abgespalten, oder – wahrscheinlicher – das Eiweißkomplex zerfällt zunächst in größere Bruchstücke oder Aggregate, die dann weiter aufgespalten werden. Wenn es richtig ist, daß die autolytischen Enzyme auch während des Lebens den hydrolytischen Abbau des Gewebseiweißes besorgen, dann wird man annehmen müssen, daß die Vorgänge *in vivo* mit denen bei der Autolyse *in vitro* zusammenfallen. Es würde dann auch hier die Reihenfolge: Gewebseiweiß > Peptide > Aminosäuren gelten (siehe oben S. 723). Wenn Albumosen als Zwischenprodukte auftreten, so werden sie offenbar rasch weiter abgebaut (siehe oben S. 728).

Kann die hydrolytische Aufspaltung von Gewebseiweiß zu Aminosäuren somit als erwiesen angenommen werden, so ist damit keineswegs ausgeschlossen, daß *beim Abbau des Gewebseiweißes auch noch andere Wege* in Frage kommen. Schon HOFMEISTER¹ hat zu einer Zeit, da der peptidartige Aufbau der Eiweißkörper eben erkannt war, solche andere Abbauchemismen in Betracht gezogen und besonders auf eine Art des *nichthydrolytischen Abbaues* hingewiesen.

Man kann nach HOFMEISTER das Eiweißmolekül mit seinen peptidartig gebundenen COOH- und NH₂-Gruppen als eine substituierte Glycinkette auffassen, d. h. als eine Kette von Glykokollen, in denen immer die mit dem N verbundenen C-Atome verschiedene, den einzelnen Aminosäuren entsprechende Seitenketten tragen, z. B.



HOFMEISTER hat nun die Vorstellung entwickelt, daß diese Kette nicht sofort durch hydrolytische Aufspaltung zwischen CO- und NH-Gruppen gesprengt werde, sondern daß die Seitenketten bei zunächst intaktbleibender Glycinkette wagoxydiert würden; die übrigbleibende Glycinkette könnte dann am Schlusse in einzelne Glykokollmoleküle zerfallen. Auf diese Weise würde es leicht zu verstehen sein, wieso der Organismus so außerordentlich große Glykokollmengen zu Paarungszwecken verfügbar hat. Bei der leichten Umwandbarkeit des Glykokolls in Harnstoff würde ferner die Harnstoffbildung aus Eiweiß verständlich sein. Diesem HOFMEISTERSCHEN Schema kommt sicher eine *all-*

¹ HOFMEISTER, F.: Die chemische Organisation der Zelle, Braunschweig 1901. Siehe auch MAGNUS-LEVY: Biochem. Z. **6**, 523 (1907).

gemeine Gültigkeit für den Eiweißabbau im Körper nicht zu. Nach allem, was über die Angreifbarkeit des Benzolringes im Tierkörper bekannt ist, ist es kaum denkbar, daß einzelne endständige Benzolringe, wie sie hier angenommen werden müßten, verbrannt werden könnten. Dazu kommen alle die Gründe, die oben für das Vorkommen eines hydrolytischen Eiweißabbaues im Organismus angeführt worden sind.

Eine andere Art des Eiweißabbaues, die auch nicht über die freien „Bausteine“ führt, ist denkbar auf Grund der Annahme, daß im Proteinmolekül Diketopiperazinringe vorgebildet sind. M. BERGMANN und seine Schüler haben gezeigt, daß solche Ringsysteme, die sich vom Cystein ableiten, ihren S sehr viel leichter abspalten lassen als das Cystein selbst; ferner, daß analoge Derivate des Serins bei der Hydrolyse Brenztraubensäure liefern können. (Siehe unten „Abbau der Aminosäuren“ S. 788.)

Neuerdings hat besonders THOMAS¹ in teilweiser Wiederaufnahme dieser HOFMEISTERSCHEN Vorstellung die Ansicht vertreten, daß speziell *das bei der Abnutzung der Organe zugrundegehende Eiweiß nicht hydrolytisch* über die Aminosäuren, sondern in anderer Weise zerfällt. Folgende Gründe sprechen für einen solchen andersartigen Abbaumodus des Organeiweißes:

1. Die Verschiedenheit der *Endprodukte* des Gewebsstoffwechsels (des sog. „endogenen Stoffwechsels“) von denen des Nahrungseiweißes (des sog. „exogenen Stoffwechsels“). So entsteht das *Kreatinin*, das nach seiner chemischen Struktur als Guanidinabkömmling wohl sicher aus dem Argininkomplex des Proteins hervorgeht (siehe S. 956 „Kreatinstoffwechsel“), nach FOLIN nur beim Abbau der Gewebe, nicht aber aus dem Eiweiß der Nahrung. Es entsteht auch nicht aus zugeführtem Arginin. Arginin, das im Körper in freiem Zustand auftritt, unterliegt augenscheinlich rasch der Einwirkung der Arginase, die es in Ornithin und Harnstoff spaltet und damit den charakteristischen Guanidinkomplex zerstört. Man hat deshalb angenommen, daß das Arginin nur in den arginasefreien Organen, besonders in den Muskeln, auf dem theoretisch wohl begründeten Weg über γ -Guanidobuttersäure und Guanidoessigsäure (oder über δ -Methylarginin und Methylguanidobuttersäure) in Kreatin resp. in Kreatinin übergeht. Nun hat THOMAS aber die unerwartete Tatsache festgestellt, daß alle diese theoretisch wahrscheinlichen Zwischenprodukte (mit Ausnahme der Guanidoessigsäure) im Organismus *kein* Kreatinin liefern, obzwar sie durch Arginase nicht angegriffen werden. Wenn der Argininkomplex des Organeiweißes trotzdem in Kreatinin übergeht, so läßt sich das nach THOMAS so verstehen, daß der Abbau des Argininkomplexes schon einsetzt, *bevor* er aus dem Eiweißmolekül ausgelöst wird. Das freie Arginin würde also nicht zu Kreatinin abgebaut, sondern nur das im Organeiweiß gebundene. Siehe auch unten, Kreatin und Kreatinin S. 956.

Nach THOMAS sind auch die *aromatischen Oxy Säuren* des normalen Urins als Endprodukte des Organeiweißes anzusehen, weil sie sich auch im Zustand des Eiweißminimums im Harn finden. Sie stammen zweifellos aus dem Tyrosinkomplex des Eiweißes. Da verfüttertes Tyrosin nach ABDERHALDEN in großen Mengen restlos verbrannt wird, so ist damit ein Hinweis gegeben, daß auch der Tyrosinkomplex des Organeiweißes nicht über die Stufe des freien Tyrosins abgebaut werde.

Nach den Arbeiten von FOLIN ist der *Neutralschwefel* des Harns ebenfalls ein Endprodukt des *endogenen* Stoffwechsels. Somit hätte also auch das *Cystin*

¹ THOMAS, K.: Die Abbauege des Organeiweißes. Festschrift d. Kaiser-Wilhelm-Ges. d. Wiss. Berlin 1921.

des Gewebseiweißes ein anderes Schicksal als das der Nahrung und das in den Körper als solches eingebrachte freie Cystin. Mit dieser Vorstellung steht in guter Übereinstimmung, daß nach KRAUSS¹ der Schwefelgehalt des Eiweißminimumharns im Verhältnis zum N-Gehalt viel höher ist als bei gewöhnlicher Ernährung (ca. 1:7 gegen 1:15).

2. Eine weitere Stütze für seine Anschauung fand THOMAS beim näheren Studium der *Mercaptursäurebildung*. (Siehe oben S. 734 und S. 917 beim Abschnitt „Abbau des Cystins“.) Er konnte feststellen, daß diese Paarung eingeführter Halogenbenzole mit einem Cysteinkomplex im Zustand des Eiweißminimums *nicht* stattfindet. Es läßt sich also im Eiweißminimum mit Brombenzol kein Cystein „abfangen“: die Paarung tritt aber sofort ein, wenn man freies Cystin subcutan zuführt. Die nächstliegende Deutung ist jedenfalls die, daß aus dem abgenutzten Organeiweiß kein freies Cystin entsteht, d. h. daß der Cystinkomplex hier abgebaut wird, während es noch im Verbands des Eiweißmoleküls sich befindet. Zur Bestätigung dieser Erfahrungen wäre es von Interesse, ob auch bei der *Cystinurie* unter den Bedingungen des Eiweißminimums das Cystin — und andere etwa vorhandene Aminosäuren und Diamine — aus dem Harn verschwinden.

3. Das Vorkommen des *Carnosins* im Organismus bietet ein klares Beispiel dafür, daß Abbauvorgänge (in diesem Falle eine Decarboxylierung) an Aminosäuren eintreten können, während sie noch in peptidartiger Bindung mit einer anderen Aminosäure entstehen. (Siehe oben S. 700.)

Diese Beobachtungen machen das Vorkommen eines nichthydrolytischen Abbaues von Proteinen und Peptiden, speziell bei der Abnutzung des Organeiweißes, recht wahrscheinlich. Trotzdem handelt es sich hier — wie auch THOMAS hervorhebt — vorderhand nur um eine Hypothese. Die beobachteten Tatsachen ließen sich auch anders deuten. Es wäre denkbar, daß auch beim Abbau des abgenutzten Eiweißes Cystin, Tyrosin usw. zwar frei werden, daß sie aber für wichtige Zwecke (Bildung von Taurin, Adrenalin, Thyroxin, Melanin) benötigt werden, so daß dann z. B. die Abfangung des Cystins durch Brombenzol nicht gelingt. Ferner gibt THOMAS selbst an, daß die Kynurensäure des Hundeharns, die ein sicheres Umwandlungsprodukt des Tryptophans ist, auch im Zustand des Eiweißminimums ausgeschieden wird. Das spricht für das Auftreten von freien Aminosäuren auch bei der Gewebsabnutzung.

Auf jeden Fall sind die Schlußfolgerungen von THOMAS nicht auf den gesamten endogenen Stoffwechsel zu beziehen, sondern nur auf denjenigen Teil, der im Eiweißminimum zersetzt wird, also auf die Abnutzungsquote resp. auf den „endogenen obligatorischen Destruktionsanteil“ (siehe oben S. 674); dagegen nicht auf den Teil des zerfallenden Gewebseiweißes, der darüber hinaus, z. B. im Hungerzustand, abgebaut wird („endogener fakultativer Destruktionsanteil“).

VIII. Umbau von Gewebseiweiß.

Der Aufbau resp. der Ersatz der Gewebseiweißkörper erfolgt unter gewöhnlichen Bedingungen in erster Linie oder ausschließlich aus den Eiweißkörpern der Nahrung. Da diese im allgemeinen in ihrem Aufbau von denen der Organe erheblich abweichen, so muß dabei, wie oben erörtert wurde, ein *Umbau* stattfinden; in den Verdauungsorganen werden sie erst zu Bausteinen abgebaut, woran sich nach der Resorption als zweiter Akt der Aufbau in den Geweben an-

¹ KRAUSS, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 13 (1926).

schließt¹. Neben diesem Umbau des Nahrungseiweißes gibt es aber sicher auch einen *Umbau von Gewebseiweiß*. Unter bestimmten Umständen werden Eiweißkörper der Gewebe im Körper als Material zur Produktion anderer Eiweißkörper verwendet. Da auch hierbei die neu zu bildenden Eiweißkörper in ihrer Zusammensetzung von dem Ausgangsmaterial sehr stark abweichen können, so muß auch hier ein Umbau erfolgen. Dieser ist kaum anders denkbar, als daß auf eine erste Phase des hydrolytischen Abbaues eine zweite der Anhydrosynthese folgt, wobei die nicht benötigten Bausteine nicht zur Verwendung kommen. Zum Unterschiede von dem Umbau des Nahrungseiweißes finden hier beide Phasen in den Geweben statt. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß solche innere Umbauprozesse fortwährend in gewissem Ausmaße stattfinden, ähnlich wie ja auch der regelmäßige Wiederersatz des abgenutzten Organeiweißes immer zum Teil aus den Aminosäuren des abgenutzten Organeiweißes erfolgen dürfte (siehe S. 718). Mit Sicherheit nachweisbar sind solche Umbauvorgänge des Organeiweißes aber nur bei Ausschluß des Nahrungseiweißes, also vor allem bei völligem Hunger. Hierbei wird Bildung von Eiweißkörpern oder Wachstum einzelner Organe immer nur auf Umbildungsvorgänge des Gewebseiweißes bezogen werden können. Besonders günstige Gelegenheit zur Beobachtung solchen Geschehens bieten die Fortpflanzungsphysiologie und manche pathologische Prozesse.

Das klassische Beispiel eines solchen Umbaues der Gewebe im Hungerzustand bietet die Biologie des *Rheinlachs*, die vor allem durch die umfangreichen Untersuchungen von F. MIESCHER² aufgeklärt worden ist. Der Rheinlachs zeigt den großartigsten Hungerversuch, den die Physiologie kennt. Im März und April wandert er mit mächtiger Muskulatur und reichlichem Fettgehalt, aber mit noch ganz kleinen Generationsorganen, aus dem Meere in die Flüsse hinauf. Hier verbringt er 6—10 Monate, ohne irgendwelche Nahrung aufzunehmen. Er muß also während dieser ganzen Zeit von seinem Organbestand leben, muß aus diesem auch seinen ganzen energetischen Bedarf decken, der gerade in dieser Zeit nicht gering ist (Schwimmen gegen die Strömung, Kämpfe der Männchen untereinander). Während dieser Zeit baut der Fisch aber weiter seine Geschlechtsorgane auf; der Eierstock nimmt von etwa 60—100 g bis auf etwa 1800—2000 g zu, auch die Hoden zeigen ein mächtiges Wachstum. Das Material zu diesen Wachstumsprozessen muß von den übrigen Organen geliefert werden. MIESCHER hat durch zahlreiche Wägungen und Organanalysen festgestellt, daß durchaus nicht alle Organe als Materialquellen dienen. Das Fett schwindet, Leber und Magen verlieren an Gewicht. Vor allem aber ist es der mächtige Seitenrumpfmuskel, der etwa 40 % seines Gewichts verliert und auch prozentuell eiweißärmer wird. Dagegen bleibt die übrige funktionell wichtige Muskulatur, insbesondere die des Kiefers, der Zunge und der Flossen, intakt. Das einschmelzende Eiweiß des Seitenrumpfmuskels ist es also, das durch „Liquidation“ das Material zum Aufbau der Generationsorgane zur Verfügung stellt. Chemisch-analytisch äußert sich diese Einschmelzung in einer Zunahme des Nicht-Eiweiß-N (Amino-N)³. Die Liquidation läßt sich auch mikroskopisch erkennen: die Muskelfasern erscheinen trüb und mit Fetttropfen erfüllt. Die Proteine der Generationsorgane sind sicher von denen des Seitenrumpfmuskels grundverschieden: besonders klar ist das beim Hoden, der — wie ebenfalls MIESCHER feststellte — hauptsächlich aus Nucleinsäure und einem Protamin.

¹ Ein eindringliches Beispiel eines solchen Umbaues von Nahrungseiweiß zu Gewebseiweiß bietet auch die Möglichkeit der Gewebszüchtung auf Blutserum.

² MIESCHER, FR.: Die histochemischen und physiolog. Arbeiten, S. 116, 192, 304, 359. Leipzig 1897.

³ GREENE, C. H.: J. of biol. Chem. **39**, 457 (1919).

dem Salmin, aufgebaut ist. Das Salmin zeichnet sich, wie alle Protamine, durch seinen besonders hohen Gehalt an basischen Spaltprodukten, und zwar Arginin, aus. Salmin aus reifen Lachshoden enthält gegen 90% Arginin, der Rest besteht aus Monoaminsäuren¹; auf 12 Argininmoleküle kommen 3 Moleküle von Serin, 2 von Prolin und 1 von Valin. Beim Umbau des Muskeleiweißes zu Salmin wird demnach sehr viel Arginin gebraucht, wenig oder nichts von den anderen Bausteinen. A. KOSSEL² hat die Frage aufgeworfen, ob der Arginingehalt des einschmelzenden Muskels ausreicht, um den großen Argininbedarf des wachsenden Testikels zu decken, oder ob die Annahme einer synthetischen Bildung von Arginin notwendig ist. Die reifen Testikel eines 9 kg schweren Lachses machen nach den Angaben von MIESCHER ungefähr 5% der Körpersubstanz aus. Ihr Protamingehalt beträgt 6%; daraus berechnet KOSSEL, daß sie 22,8 g Arginin enthalten. Der Seitenrumpfmuskel des Lachses enthält nach den Bestimmungen von KOSSELS Schüler WEISS³ 5,67% Arginin. Die benötigte Menge von 22,8 g Arginin würde also die Liquidation von 402 g Muskulatur erfordern. In Wirklichkeit zerfällt nach den Angaben MIESCHERS weit mehr Muskulatur, beim weiblichen Lachs des angegebenen Gewichts ca. 600 g. Danach reicht der Arginingehalt des tatsächlich liquidierten Muskels bei weitem aus, um die zum Spermaaufbau nötige Argininmenge zu liefern, und die Annahme einer Argininsynthese wird zum mindesten überflüssig.

Im übrigen harren die Vorgänge, die bei der Umbildung des Muskeleiweißes zum Protamin der Testikel stattfinden, noch der völligen Klärung. Die einfachste Annahme, daß der Muskel vollständig hydrolytisch aufgespalten wird, die zum Protaminaufbau nötigen Bausteine in den Hoden transportiert und dort zum fertigen Protamin zusammengesetzt werden, trifft offenbar nicht zu. MIESCHER und SCHMEDEBERG³ sowie J. BANG³ haben nämlich in den unreifen Testikeln Histon („Kernalbuminose“) gefunden. Bei den Gadiden sind sogar im reifen Sperma an Stelle der Protamine Histone vorhanden (EHRSTRÖM³). Ferner hat ABDERHALDEN⁴ bei der Darstellung aus nicht ganz reifen Lachshoden ein „Protamin“ erhalten, das außer den bereits bekannten noch eine Reihe von anderen Aminosäuren lieferte. Diese Tatsachen führten KOSSEL⁵ zu dem Schlusse, daß bei der Reifung Histone als Zwischenprodukte auftreten, also Stoffe, die auch chemisch in der Mitte zwischen gewöhnlichen Eiweißkörpern und Protaminen stehen. Nach KOSSEL steckt in allen Eiweißkörpern ein basenreicher „protonartiger“ Kern. Man kann sich nach KOSSEL vorstellen, daß bei der „Reifung“ des ursprünglichen Eiweißes über das Histon zum Protamin nach und nach der größte Teil der Monoaminsäuren, sowie das gesamte Lysin und Histidin aus dem Molekül ausgestoßen wird; der Vergleich mit der Ausstoßung der Richtungskörperchen aus dem reifenden Ei drängt sich auf. KOSSEL weist auch darauf hin, daß für die Anreicherung der basischen Bausteine im Histon und weiter im Protamin vielleicht ihre Festlegung durch die stark saure prosthetische Gruppe – die Nucleinsäure – von Bedeutung sein könnte. Doch liegt auch die Annahme eines wiederholten Zerfalls des Eiweißmoleküls mit immer wieder folgendem Aufbau eines argininreicheren Moleküls im Bereich der Möglichkeit. Die zum Aufbau des Protamins der Spermatozoen nicht benötigten

¹ KOSSEL, A.: Hoppe-Seylers Z. **40**, 311, (1913/14). — KOSSEL u. DARTIN: Ebenda **40**, 365 (1904); **41**, 407 (1904).

² KOSSEL, A.: Hoppe-Seylers Z. **44**, 347 (1905). — WEISS: Ebenda **52**, 106 (1907).

³ MIESCHER, F. u. SCHMEDEBERG, siehe MIESCHER: Die hist. u. phys. Arb., S. 412 (1907). — BANG, J.: Hoppe-Seylers Z. **27**, 463 (1899). — EHRSTRÖM: Ebenda **32**, 351 (1901).

⁴ ABDERHALDEN, E.: Hoppe-Seylers Z. **41**, 55 (1904).

⁵ KOSSEL, A.: Hoppe-Seylers Z. **44**, 347 (1905).

Aminosäuren sind von STEUDEL und SUZUKI¹ in der Zwischenflüssigkeit der Hoden entdeckt worden. Die beiden Forscher arbeiteten mit den reifen Testikeln des Herings. Das Protamin der Heringspermien, das Clupein, enthält Arginin, Alanin, Valin, Serin und Prolin; die Zwischenzellflüssigkeit enthält von diesen Aminosäuren nichts (nur sehr wenig Alanin); dagegen Leucin, Tyrosin, Cystin, Tryptophan, Lysin und Histidin (oder Histamin).

In welcher Weise der Transport des liquidierten Materials aus den Muskeln in die Testikel geschieht, ist noch nicht festgestellt. Zu einer Zeit, da man sich den Transport des resorbierten Nahrungsweißes in die Gewebe in Form von Serumeiweiß vorstellte, hat TAYLOR² die Annahme vertreten, daß auch der Aufbau der Histone des Lachshodens auf dem Umweg über Serumeiweiß geschehe, das im Organ durch Hydrolyse die erforderlichen Bausteine liefere. Das so verbrauchte Serumeiweiß werde durch Liquidation von Muskeleiweiß immer wieder ersetzt. Von großem Interesse in dieser Hinsicht ist die von MIESCHER³ festgestellte Tatsache, daß sich zur Zeit der Geschlechtsreife eine Anreicherung von Globulin im Blut findet. Zur Bildung der Nucleinsäure des Spermas finden offenbar die zum Aufbau von Protamin nicht benötigten Bausteine aus den liquidierten Muskeln Verwendung. Über die Art dieser Umwandlung ist noch gar nichts bekannt. KOSSEL⁴ weist darauf hin, daß die Bausteine der Nucleinsäure, ähnlich wie das Arginin, ungemein N-reich sind, der langen C-Ketten entbehren und durch die wiederholte Atomgruppierung C-N-C charakterisiert sind.

Beim Lachsweibchen müssen die Umbauvorgänge — entsprechend dem verschiedenen chemischen Aufbau von Ovarien und Sperma — in anderer Weise ablaufen als beim Männchen. MIESCHER fand während der Reifung der Ovarien eine reichliche Bildung von Leukocyten in der ungemein hyperämischen und dadurch bis auf das Zwanzigfache angeschwollenen Milz, ferner eine Einwanderung von Leukocyten in den Eierstock. Diese Leukocyten dürften als Träger von Baumaterial, besonders von Nucleinen, aufzufassen sein. MIESCHER fand auch den Darm stark hyperämisch; man wird daran denken müssen, ob nicht die Enzyme des Darmkanals, die in dieser Lebensperiode für ihre gewöhnliche Funktion nicht gebraucht werden, bei dem Abbau des Muskeleiweißes mitwirken.

Die Fortpflanzungsphysiologie bietet noch eine Reihe weiterer Beispiele für den Umbau von Geweßweiß. So geht beim *graviden Säugetier* das Wachstum des Uterus, der Placenta⁵ und des Fetus weiter, auch wenn keine Nahrungsaufnahme erfolgt; beim säugenden Tier — wenigstens eine Zeitlang — die Produktion von Milch, also von Casein, einem von den Organproteinen durchaus verschiedenen Eiweißkörper, der aus diesen nur durch einen tiefgreifenden Umbauprozess entstehen kann.

Wenn die Larve der Geburtshelferkröte⁶ Ende Mai eine Länge von etwa 8 cm erreicht hat, nimmt sie keine Nahrung mehr zu sich. Sie lebt in der nächsten Zeit nur mehr von ihrem mächtigen 5 cm langen Ruderschwanz, der nun zur Liquidation kommt. Das so anfallende Material dient gleichzeitig dazu, die nun hervorsprossenden Vorder- und Hinterbeine aufzubauen. Erst wenn der Schwanz aufgebraucht ist, wird wieder Nahrung eingenommen.

¹ STEUDEL, H. u. SUZUKI: Hoppe-Seylers Z. **127**, 1 (1923).

² TAYLOR, A. E.: J. of biol. Chem. **5**, 390 (1908).

³ MIESCHER, F.: Zitiert auf S. 738.

⁴ KOSSEL, A.: Hoppe-Seylers Z. **44**, 347 (1905).

⁵ Das Eiweiß der menschlichen Placenta ist beträchtlich reicher an Arginin als das Eiweiß anderer Organe [V. J. HARDING u. CH. A. FORT: J. of biol. Chem. **35**, 29 (1918)].

⁶ PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. **29**, 78 (1892); **54**, 333 (1903).

Auch sonst müssen im *Hungerzustand* Umbauprozesse stattfinden: Haare und Nägel wachsen weiter: das Keratin, aus dem sie hauptsächlich bestehen, ist ein schon durch seinen hohen Cystingehalt ausgezeichneter Eiweißkörper, der durch Umbau von Eiweiß anderer Organe entstehen muß. Aber auch eiweiß- z. B. mucinhaltige *Sekrete*, werden vom hungernden Organismus gebildet. Der Schwund der einzelnen Organe erfolgt bei Inanition nicht gleichmäßig; die lebenswichtigen, wie das Herz, das Nervensystem, das Blut, nehmen weniger ab als z. B. die willkürliche Muskulatur. Wahrscheinlich geben die Proteine der weniger wichtigen Organe Material her zur möglichsten Erhaltung der lebenswichtigen. Eine wichtige Rolle bei dieser Planwirtschaft des vorhandenen Eiweißbestandes dürfte der Leber zukommen; darauf weist der Befund von REISS und SCHWOCH¹, daß während des Hungerzustandes der Eiweißgehalt dieses Organs ansteigt.

Auch außerhalb des Hungerzustandes, unter gewöhnlichen physiologischen Bedingungen, dürften echte Umbauprozesse stattfinden, vielleicht sogar in bedeutendem Umfang, so z. B. bei der Bildung der Verdauungssäfte². Nur sind wir mit unseren Mitteln nicht in der Lage, sie sicher nachzuweisen.

Umbauprozesse könnten auch in der Weise vor sich gehen, daß Eiweißkörper, ohne im ganzen hydrolytisch zu zerfallen, bestimmte Bausteine aufnehmen oder auch aus ihrem Molekül ausstoßen³. SAMMARTINO⁴ hat versucht darzutun, daß die physiologische *Keratinisierung* in dieser Weise vor sich geht: aus gewöhnlichem Eiweiß (etwa Albumin oder Globulin) würden fette Aminosäuren – insbesondere diejenigen, die Bestandteile des Leimes sind – herausgelöst. So entstehe etappenweise das durch seinen hohen Gehalt an Cystin, Tyrosin, Tryptophan, Glutaminsäure und Arginin charakterisierte Keratin. SAMMARTINO stützt sich dabei auf die erheblichen Unterschiede in der Zusammensetzung verschiedener Keratine. Aber gerade diese Verschiedenheiten, besonders das Fehlen fester Verhältniszahlen zwischen Cystin-, Tyrosin-, Tryptophan- und Arginingehalt, sprechen nicht gerade dafür, daß die Keratinisierung in so einfacher Weise als Abbauvorgang gedeutet werden darf.

Weitere Beispiele von *Umbauprozessen* lehrt die *Pathologie*. Bei *eitrigen Prozessen*, z. B. bei Bronchoblenorrhöe, gehen täglich große Mengen von Leukozyteneiweiß verloren, das immer wieder neugebildet wird, und zwar auch bei mangelnder Nahrungszufuhr. Bei manchen hochgradigen *Albuminurien* verliert der Körper dauernd große Mengen von Serumalbumin und -globulin, auch im Hunger. Das Blut verarmt dabei allerdings meist an Eiweiß, aber doch nicht in dem zu erwartenden Ausmaße. Der Organismus muß hier Serum-eiweiß aus andersartigem Organeiweiß bilden. Dasselbe gilt von Fällen, in denen große Mengen von Serum-eiweiß durch wiederholte *Punktionen*, insbesondere *Ascitespunktionen*, entzogen werden.

Ähnlich liegen die Verhältnisse, wenn man einem Tier Bluteiweiß durch *Adelässe* entzieht, und dieses dann aus dem Bestande des Organismus wieder ersetzt wird. GOTTSCHALK und NONNENBRUCH⁵ haben solche Versuche an Fröschen angestellt, indem sie das entnommene Blut zunächst durch Ringlösung ersetzten und dann das Einstromen des verlorenen Serum-eiweißes

¹ REISS, M. u. G. SCHWOCH: Z. exper. Med. **49**, 270 (1926).

² KESTNER, O.: Hoppe-Seylers Z. **130**, 208 (1923).

³ Siehe die Vorstellungen KOSSELS über die Bildung des Protamins im Lachshoden (s. oben S. 739).

⁴ SAMMARTINO, U.: Biochem. Z. **133**, 476 (1922). Ähnliche Vorstellungen s. bei P. G. UNNA u. J. SCHUMACHER: *Lebensvorgänge in der Haut des Menschen und der Tiere*. Leipzig u. Wien 1925.

⁵ GOTTSCHALK, A. u. W. NONNENBRUCH: Arch. exper. Path. **96**, 115 (1923).

verfolgten. Sie konnten dabei feststellen, daß dieser Wiederersatz bei *entleberten* Fröschen in gleichem Maße vor sich geht, wie bei intakten Tieren. Danach ist dieser Umbau — wenigstens beim Frosch — nicht an die Leber gebunden.

Es liegt nahe, als einfaches Beispiel eines Eiweißbumbaus die *Umwandlung von Serumalbumin in Serumglobulin* zu betrachten. Das Verhältnis beider Eiweißarten im Blutserum ist unter physiologischen Verhältnissen recht konstant: durchschnittlich 4,5% Serumalbumin, 3,1% Serumglobulin. Quotient also rund 1,5. In Krankheiten und unter abnormen experimentellen Bedingungen kann das Albumin-Globulinverhältnis sich sehr beträchtlich ändern; so besonders bei Infektions- und Immunisierungsvorgängen (MOLL¹), auch in der Gravidität und bei malignen Tumoren. Meist handelt es sich dabei um eine Zunahme des Globulins bei entsprechender Abnahme des Albumins, wobei der Gesamteiweißgehalt unverändert bleibt. Die Annahme drängt sich auf, daß dabei *Albumin in Globulin umgewandelt wird*. Nun hat MOLL gefunden, daß eine ähnliche Verschiebung des Albumin-Globulinquotienten schon beim einfachen Erwärmen von Blutserum bei schwach alkalischer Reaktion eintritt, auch schon beim einfachen Dialysieren. Diese Beobachtungen waren um so merkwürdiger, als Serumalbumin und Serumglobulin sich in ihrem chemischen Aufbau recht erheblich voneinander unterscheiden (s. Tabelle). Hier schien ein weitgehender „Umbau“ durch Einwirkung geringfügiger Eingriffe vorzuliegen. Es hat sich aber herausgestellt, daß das so erhaltene „künstliche Globulin“ mit dem natürlichen nur die Löslichkeitsverhältnisse gemeinsam hat, im übrigen aber von ihm verschieden ist: Alkalimetaprotein². Eine Umwandlung von Albumin in echtes Globulin findet also durch diese Behandlung von Blutserum *in vitro* nicht statt.

	Serumalbumin	Künstliches Serumglobulin	Natürliches Serumglobulin
	%	%	%
Glykokoll	0		3,5
Lysin	8,15		4,57
Tryptophan	1,2—1,5		4,1—4,7
Cystin	2,3		0,7
Kohlehydrat	0,25	0,22	3,3
S	2,04	1,61	1,17
P	0	0	+
Amid-N	1,01	0,63—0,64	0,95—1,04
Basischer N	5,30	5,77—5,88	3,38—3,51
Nichtbasischer N	9,61	9,38—9,44	10,60—10,84
Melanin-N	0,16	0,14—0,16	0,41—0,45

Wie weit die bei Infektionen und Immunisierungsvorgängen auftretende Vermehrung des „Globulins“ durch echtes Globulin bedingt ist, wie weit durch „Metaproteinbildung“, ist noch nicht näher untersucht worden. Doch hat schon MOLL darauf hingewiesen, daß die bei der Immunisierung auftretenden „Globuline“ mit den normalen Globulinen nicht identisch sind.

Umbauvorgänge müssen ferner bei Kranken mit *malignen Neubildungen* stattfinden, die auch bei mangelnder Nahrungsaufnahme weiterwachsen und deren Eiweißkörper von denen der normalen Gewebe verschieden sind. So sind sie z. B. reicher an basischen Bausteinen³.

Endlich bietet die Pathologie noch Beispiele wohlcharakterisierter Eiweißkörper, die *ausschließlich unter bestimmten krankhaften Bedingungen auftreten*,

¹ MOLL: Hofmeisters Beitr. **4**, 563 (1903); **6**, 311 (1906); **7**, 311 (1906). — GUTZEIT: Dtsch. Arch. klin. Med. **143**, 238 (1923). — RUSNYÁK, ST.: Biochem. Z. **140**, 179 (1923). — RUSNYÁK, ST., J. BARÁT u. L. KÜRTHY: Z. klin. Med. **98**, 337 (1924). — HAFNER, E. A.: Arch. exper. Path. **101**, 335 (1924).

² GIBSON, R. B.: J. of biol. Chem. **12**, 61 (1912). — BYWATERS, H. W. u. D. G. TASKER: J. of Physiol. **47**, 149 (1913). — Siehe auch HAFNER: Zitiert unter ¹.

³ BANG, J.: Hofmeisters Beitr. **4**, 362 (1904). — BERGELL, P.: Z. Krebsforschg **6**, 204 (1907). — KOCHER, R. A.: J. of biol. Chem. **22**, 295 (1915). — DRUMMOND: Biochemie, J. **10**, 473 (1916); **11**, 246, 325 (1917). — Siehe dagegen C. NEUBERG: Arb. path. Inst. Berl. 1906. — ABDERHALDEN, E. u. MEDIGRECEANU: Hoppe-Seylers Z. **69**, 66 (1910).

und zwar manchmal in so großen Mengen, daß sie — besonders bei der oft darniederliegenden Nahrungsaufnahme — unmöglich aus dem zugeführten Eiweiß allein abgeleitet werden können. Solche Beispiele sind die BENCE-JONESsche Albuminurie und die Amyloidose.

*Bence-Jonessche Albuminurie*¹.

H. BENCE-JONES² entdeckte im Jahre 1848 im Harn eines Kranken, der an osteomalacieartigen Störungen litt — die postmortale Diagnose lautete: Osteomalacia fragilis rubra — einen eigenartig sich verhaltenden Eiweißkörper. Der Harn zeigte beim Erwärmen auf 56° eine Trübung, die sich beim weiteren Erhitzen auf 100° löste, um beim Erkalten wieder aufzutreten. Beim Versetzen des Harns mit Mineralsäure entstand eine Trübung, die beim Erhitzen verschwand, beim Abkühlen wieder erschien. Seitdem sind etwa 200 derartige Fälle von „BENCE-JONESscher Albuminurie“ — die französischen Autoren sprechen meist von „Albuminurie thermolytique“ — bekannt geworden. E. KRAUSS fand, daß die Harns ein besonderes Verhalten zum EHRLICHschen Dimethylaminobenzaldehydreagens zeigen: Fällung bei Zusatz von $1\frac{1}{2}$ – $2\frac{1}{3}$ Volumen, bei Zusatz von 2 Volumen wieder völlige Lösung. Die Aussalzungsgrenzen des Eiweißkörpers durch Ammonsulfat liegen zwischen 4,4 und 5,8 Sättigung.

Der Eiweißkörper wurde von vielen Seiten genau untersucht. Die älteren Autoren stellten ihn mit KÜHNE, hauptsächlich wegen seiner Löslichkeit in der Siedehitze, zu den Albumosen und bezeichneten ihn vielfach als „Heteroalbumose“ des Harns. Die weiteren Untersuchungen haben aber ergeben, daß er zu den echten Eiweißkörpern, nicht zu den Spaltungsprodukten zu rechnen ist³. In reinen Lösungen wird er durch Erhitzen auf 100° ebenso wie andere Eiweißkörper koaguliert. Das besondere Verhalten des Harns beim Erhitzen beruht auf der Anlagerung von anderen Substanzen an den Eiweißkörper, besonders auf der Assoziation von Elektrolyten. Das BENCE-JONESsche Protein dialysiert nicht, im Gegensatz zu den Proto- und Deuteroalbumosen. Die Biuretreaktion fällt violett aus, nicht rosafarbig, wie das für Albumosen und Peptone als charakteristisch gilt⁴. Die Zahl der freien NH₂-Gruppen ist, zum Unterschied von den Albumosen, relativ klein, beträgt nur 4,86% des Gesamt-N (WILSON WRIGHT⁵). Es wird ein Molekulargewicht von 12 250–24 500 angenommen. Durch Enzyme wird es leicht verdaut. Das Protein wurde wiederholt in Krystallform dargestellt⁶, das Umkrystallisieren wird durch seine Schwerlöslichkeit in der Kälte erleichtert. In einigen Fällen krystallisierte der Körper direkt aus dem Harn aus⁶. Die Krystalle haben die Form von Nadeln oder von sechseckigen Prismen mit aufgesetzter Pyramide von hemimorphem Habitus (Abbildung bei GRUT-

¹ Wichtigste Literatur: WEBER, PARKES: Med.-Chir. Transact. **86** (1903); Literatur bis 1903. — MACLEOD: Lancet **81**, 731 (1903 I). — MAGNUS-LEVY: Hoppe-Seylers Z. **30**, 200 (1900). — RENAUD, H.: Syndrome urinaire de Bence Jones, Lyon R. Schneider, 1905. — MOHR, L. in v. Noordens Handb. d. Path. u. Stoffw., 2. Aufl., **2**, 864 (1907). — HIRSCHFELD, H.: Foll. haematol. **9**, 1 (1910) [Sammelreferat]. — KRAUSS, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **137**, 257 (1921). — GOTTSCHALK, A. in Oppenheimers Handb. d. Biochem., 2. Aufl., **8**, 853 (1925).

² BENCE-JONES, H.: Phil. trans. Roy. Soc. T. I, 55 (1848).

³ MAGNUS-LEVY, A.: Zitiert unter ¹. — ABDERHALDEN, E. u. ROSTOSKI: Hoppe-Seylers Z. **46**, 125 (1905). — HOPKINS u. SAVORY: J. of Physiol. **42**, 189 (1911). — PAULI: Zbl. Physiol. **25**, 110 (1911). — MALENGREAU: Arch. internat. Physiol. **18**, 151 (1921).

⁴ MACLEOD: Lancet **81**, 731 (1903 I).

⁵ WALTERS, W. J.: J. amer. med. Assoc. **16**, 641 (1921). — WILSON WRIGHT: J. of biol. Chem. **56**, 203 (1923).

⁶ MAGNUS-LEVY: Zitiert unter ¹. — GRÜTERINCK u. DE GRAAFF: Hoppe-Seylers Z. **34**, 393 (1902); **46**, 472 (1905). — SCHUMM u. KIMMERLE: Ebenda **92**, 1 (1914). — KRAUSS, E.: Zitiert unter ¹.

TERINCK und DE GRAAFF). Der Eiweißkörper wurde wiederholt auf seine *Bausteine* untersucht. Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die bisher mitgeteilten Analysenresultate (unter Ausschluß der älteren summarischen Bestimmungen von Amid-N, Monoamino-N und Diamino-N):

	ABDERHALDEN und ROSTOCKI ¹	GRUTTERINCK und DE GRAAFF ²	REACH ³	HOPKINS und SAVORY ⁴		LÜSCHER ⁵
				Fall A	Fall B	
<i>Basen-N</i>	—	25,10	—	—	—	23,11
Histidin-N	—	3,26	0,9	1,39	1,27	4,54
Arginin-N	—	9,80	2,4	12,3	12,5	9,27
Lysin-N	—	8,05	3,0	—	4,49	8,04
<i>Monoamino-N</i>	—	—	—	—	—	61,69
Glykokoll-N	2,0	—	—	+	+	—
Alanin-N	4,5	—	—	(+)	(+)	—
Valin-N	—	—	—	—	4,28	—
Leucin-N	7,2	—	—	—	3,69	—
Isoleucin-N	—	—	—	—	0,68(?)	—
Asparaginsäure-N	3,0	—	—	1,39	1,46	—
Glutaminsäure-N	3,6	—	—	4,57	4,88	—
Prolin-N	1,5	—	—	2,08	2,11	—
Phenylalanin-N	0,8	—	—	2,56	2,67	—
Tyrosin-N	0,8	—	—	2,05	2,09	—
Tryptophan-N	—	—	—	—	0,72	2,89
Cystin-N	—	—	—	—	0,42	1,25
<i>Amid-N</i> (NH ₃ -N)	—	3,99	—	—	—	9,43

Zwischen den Resultaten der einzelnen Untersucher bestehen also erhebliche Unterschiede, doch können diese wenigstens zum Teil auf die Verschiedenheit und die Unsicherheit der verwendeten Methoden bezogen werden. Auch auf Grund immunbiologischer Beobachtungen sind Zweifel daran geäußert worden, daß es sich bei dem Bence-Jones-Körper immer um dieselbe Substanz handelt. BAYNE-JONES und WRIGHT WILSON⁶ kommen nach ihren Präcipitations-, Komplementablenkungs- und Anaphylaxieuntersuchungen an 5 Fällen zu dem Schlusse, daß zwei, vielleicht auch drei besondere Arten von Bence-Jones-Proteinen zu unterscheiden sind. Ganz sichergestellt ist, daß der Eiweißkörper sich immunbiologisch von dem menschlichen Serumweiß unterscheidet.

Weitaus am häufigsten wurde das Bence-Jones-Eiweiß bei Geschwülsten des Knochenmarks, insbesondere bei *Myelomen*, gefunden. Nach dem Entdecker dieses Zusammenhanges wird dieses Syndrom mit Recht als *Kahlersche Krankheit*⁷ bezeichnet, obwohl der Eiweißkörper durchaus nicht in allen Fällen von Knochenmarksmyelomen ausgeschieden wird⁸, andererseits sein Vorkommen

¹ ABDERHALDEN u. ROSTOSKI: Hoppe-Seylers Z. **46**, 124 (1905). (Estermethode: die dort angegebenen Prozentzahlen der Bausteine sind hier in Prozentzahlen ihres Anteiles am Gesamt-N umgerechnet.)

² GRUTTERINCK, A. u. DE GRAAFF: Hoppe-Seylers Z. **46**, 472 (1905).

³ REACH, F.: Dtsch. Arch. klin. Med. **82**, 390 (1905).

⁴ HOPKINS u. SAVORY: Zitiert auf S. 743. Estermethode; Umrechnung wie bei ABDERHALDEN u. ROSTOSKI.

⁵ LÜSCHER, E.: Biochemic. J. (Methode VAN SLIKE: Tryptophan colorimetrisch).

⁶ BAYNE-JONES u. WRIGHT WILSON: Bull. Hopkins Hosp. **33**, 37, 119 (1922).

⁷ KAHLER, O.: Prag. med. Wschr. **14**, 33 (1889) — Wien. med. Presse (1889).
HUPPERT, H. H.: Hoppe-Seylers Z. **22**, 500 (1896/7).

⁸ Bei den mitgeteilten negativen Befunden in Fällen von sicheren Myelomen ist zu berücksichtigen, daß der Eiweißkörper manchmal nur vorübergehend ausgeschieden wird, und daß Fälle vorkommen, in denen er sich nur im Inneren des Organismus findet, nicht aber im Harn. Danach ist in verdächtigen Fällen eine regelmäßig fortlaufende Untersuchung des Harnes und des Blutes zu fordern.

auch bei anderen Krankheiten angegeben wurde, so bei echter Osteomalacie¹, bei Carcinose und Sarkomatose des Knochenmarkes², bei tuberkulöser Osteoarthritis, bei Hypernephromen², auch bei Carcinomen ohne Beteiligung des Knochenmarks³, ferner in manchen Fällen von lymphatischer und myeloischer Leukämie⁴. Dabei muß aber bemerkt werden, daß es Myelome gibt, die mit einem ausgesprochenen leukämischen Blutbild einhergehen. So hat GLUZINSKI⁵ einen Fall von Myelomen mit Plasmazellenleukämie beschrieben und abgebildet. Einen ganz ähnlichen Fall konnten wir vor einigen Jahren selbst beobachten. (G. W. . r. 63jähr. Mann, bis zu 139 000 Leukocyten, darunter bis zu 72% Plasmazellen. Im Harn Bence-Jones-Körper. Multiple Myelome, durch Sektion bestätigt.)

Es mag sein, daß bei manchen der beschriebenen Fälle von Leukämie mit BENCE-JONESscher Albuminurie doch auch Myelome vorhanden gewesen sind. KIMMERLE⁶ sprach den Gedanken aus, daß das Auftreten des Bence-Jones-Körpers manchmal vielleicht dem Auftreten der Myelome vorausseile. Sicher ist jedenfalls, daß weitaus die Hauptmenge der gewöhnlichen Leukämien den Eiweißkörper nicht zeigt.

Noch nicht geklärt ist die Frage nach der *Herkunft* dieser eigenartigen Eiweißsubstanz. Daß sie nicht erst in den Nieren gebildet wird, geht schon daraus hervor, daß sie wiederholt auch im Blute und in serösen Punktionsflüssigkeiten (nicht im Liquor cerebrospinalis) gefunden worden ist, teils mit chemischen, teils mit immunobiologischen Methoden⁷. CORIAT⁸ hat einen Fall beschrieben, in dem sie nur in der Pleuraflüssigkeit zu finden war, nicht aber im Harn. Ferner wurde sie wiederholt im erkrankten Knochenmark resp. in den Myelomgeschwülsten nachgewiesen⁹. HEDINGER¹⁰ fand in diesen einmal sogar Krystalle, die denen des Bence-Jones-Körpers aus Harn völlig gleichen¹¹. Aus diesen Befunden ergab sich die einfache Vorstellung, daß das Bence-Jones-Eiweiß aus dem Bestande der Geschwülste selbst entsteht. Gegen diese Annahme hat aber MAGNUS-LEVY¹² den gewichtigen Einwand erhoben, daß die im Harn ausgeschiedene *Menge* der Substanz oft viel zu groß ist, als daß sie aus diesen meist relativ kleinen Geschwülsten herkommen könnte. Der Eiweißkörper wird nämlich häufig in sehr beträchtlichen Mengen ausgeschieden, oft zu 10–20 g täglich; MAGNUS-LEVY¹² fand in seinem Falle bis zu 36 g, im Falle von BENCE-

¹ RASCHKE: Prag. med. Wschr. **19**, 649 (1894).

² BOGGS u. GUTHRIE: Bull. Hopkins Hosp. **23**, 353 (1912). — WALTERS, W.: amer. med. Assoc. **76**, 641 (1921). — VIDAL: C. r. Soc. Biol. **1**, 991 (1898).

³ OERUM, Ugeskrift for Læger, 1904, zit. n. Föl. haematol **1**, 766 (1904).

⁴ DECASTELLO: Z. klin. Med. **67**, 319 (1909). — ASKANAZY: Dtsch. Arch. klin. Med. **68**, 34 (1900). — BOGGS u. GUTHRIE: Bull Hopkins Hosp. **24**, 368 (1913).

⁵ GLUZINSKI u. REICHENSTEIN: Wien. klin. Wschr. **19**, 336 (1906). — Poln. Arch. f. biol. u. med. Wissensch. **3** (1907).

⁶ KIMMERLE, A.: Z. klin. Med. **93**, 66 (1922).

⁷ ELLINGER: Dtsch. Arch. klin. Med. **62**, 255 (1899). — TAYLOR, MILLER u. SWEET: J. of biol. Chem. **29**, 425 (1917). — ABERHALDEN, E.: Hoppe-Seylers Z. **106**, 130 (1919). — HEKTOEN, L.: J. amer. med. Assoc. **76**, 929 (1921). — WILSON, D. W.: J. of biol. Chem. **56**, 203 (1923).

⁸ CORIAT: Amer. J. med. **126**, 631 (1903).

⁹ ELLINGER: Zitiert unter ⁷. — ASKANAZY, L.: Zitiert unter ⁴. — WOOD, S. bei SIMON: Amer. J. med. Sci. **123**, 939 (1902). — REACH, F.: Dtsch. Arch. klin. Med. **82**, 390 (1905). — WEBER, PAIKES, HUTCHINSON u. MACLEOD: Med. chir. transact. **86**, 394 (1903). — Lancet **81**, 731 (1903 I).

¹⁰ HEDINGER: Verh. dtsch. Naturf. u. Ärzte, Wien, T. II, 169 (1913).

¹¹ PAIKES WEBER, HUTCHINSON u. MACLEOD fanden in den Tumoren einen dem Bence-Jones-Eiweiß ähnlichen, aber mit ihm nicht identischen Körper.

¹² MAGNUS-LEVY: Zitiert auf S. 743.

JONES wurden 70 g erreicht. Dazu kommt, daß die im Organismus gebildete Menge offenbar noch größer ist als die ausgeschiedene. Das ergibt sich aus dem soeben angeführten Falle CORIATS, vor allem aber aus den unten zu besprechenden Injektionsversuchen. MAGNUS-LEVY¹ fand, ebenso wie schon vorher NOEL PATON, eine Abhängigkeit der ausgeschiedenen Menge von der Größe der Eiweißzufuhr. Er nimmt infolgedessen an, daß das BENCE-JONESSCHE Eiweiß direkt oder indirekt aus dem Nahrungseiweiß entstehe. Auch in dem Falle von FOLIN und DENIS² ist eine Abhängigkeit der Ausscheidung von der Eiweißzufuhr zu erkennen, ohne daß aber diese Autoren sich den Schlußfolgerungen von MAGNUS-LEVY anschlossen. E. KRAUSS³ hat in seinem Falle ähnliche Erfahrungen gemacht wie MAGNUS-LEVY: das Verhältnis Bence-Jones-N:N-Einfuhr blieb bei verschiedener Ernährung nahezu konstant (ca. 1:3,5). In seinem Falle sind die Unterschiede der Eiweißzufuhr in den einzelnen Perioden nicht groß; sie gewinnen aber an Wert dadurch, daß die Perioden von längerer Dauer (7 Tage) sind. Andere Autoren haben dagegen keine Abhängigkeit der Ausscheidung von der Eiweißzufuhr gefunden⁴, so vor allem HOPKINS und SAVORY in ihrer durch mehrere Jahre durchgeführten Beobachtung. Diese Autoren betrachten daher das BENCE-JONESSCHE Eiweiß als ein typisch *endogenes* Produkt, das aus Gewebeeiweiß gebildet werde. Zum Teil ist es sicher endogenen Ursprungs, denn im Falle von ALLARD und WEBER⁴ stieg während einer mehrtägigen Pneumonie mit kontinuierlichem Fieber um 39° die ausgeschiedene Menge erheblich an, von 13—19,7 g auf 28,7 g pro Tag. Der Quotient Rest-N:Bence-Jones-N im Harn blieb dabei unverändert, d. h. der Eiweißumsatz hielt etwa gleichen Schritt mit der Ausfuhr des Bence-Jones-Körpers. Diese starke Vermehrung im Fieber ist wohl so zu erklären, daß toxischer Eiweißzerfall seine Produktion steigert, daß er also jedenfalls aus Organeiweiß entsteht. Nach alledem muß man annehmen, daß der Körper sowohl *exogenen* als auch *endogenen Ursprungs* ist. Soweit Organeiweiß als Muttersubstanz dient, liegt zweifellos ein echter *Umbau* von Körpereiweiß vor. Wenigstens die Aufbauphase dieses Umbaus ist mit großer Wahrscheinlichkeit in die Geschwulstzellen zu verlegen⁵: diese bilden das Bence-Jones-Eiweiß aber im wesentlichen nicht aus ihrem eigenen Bestand, sondern haben augenscheinlich die Fähigkeit, Eiweißbausteine, deren sie habhaft werden können, zu diesem pathologischen Produkt zu verarbeiten⁶. TAYLOR, MILLER und SWEET⁷ haben die hypothetische Vorstellung geäußert, es könnte sich dabei um eine Unterbrechung oder Abirrung einer physiologischen Synthese handeln.

Das Vorkommen des BENCE-JONESSCHEN Eiweißkörpers im normalen Knochenmark ist von FLEISCHER⁸ angegeben, aber nicht bewiesen worden. ROSENBLUM⁹ hat bei künstlicher Verdauung von Osseoalbuminoid Substanzen erhalten, die sich in mancher Beziehung ähnlich verhalten wie Bence-Jones-Eiweiß, und er hält es für möglich, daß dieses Protein im Organismus in äh-

¹ MAGNUS-LEVY: Zitiert auf S. 743.

² FOLIN u. DENIS: J. of biol. Chem. **18**, 277 (1914).

³ KRAUSS, E.: Zitiert auf S. 743.

⁴ WEBER, PARKES: J. of Path. **1898**. — GRUTTERINCK u. GRAAFF: Hoppe-Seylers Z. **34**, 393 (1901/02). ALLARD u. WEBER: Dtsch. med. Wschr. **32**, 1251 (1906). HOPKINS u. SAVORY: J. of Physiol. **42**, 189 (1911). Voit, F.: Festschrift f. Rosenthal, S. 119 (1906).

⁵ DECASTELLO (zitiert S. 745) verlegt die Bildung des Bence-Jones-Protein in das die Tumoren umgebende gereizte Knochenmark.

⁶ Siehe CH. SIMON: Amer. J. med. Sci. **123**, 939 (1902).

⁷ TAYLOR, A. E., C. W. MILLER u. J. E. SWEET: J. of biol. Chem. **25**, 281 (1916).

⁸ FLEISCHER: Virchows Arch. **53**, 482 (1880).

⁹ ROSENBLUM: Arch. int. Med. **9**, 236 (1912).

licher Weise unter der Wirkung von Enzymen des Knochenmarks entsteht. ZÜLZER¹ hat angegeben, daß bei der Pyrodivergiftung von Hunden eine vorübergehende Albumosurie zustandekomme und hat diese als „Bence-Jonessche Albumosurie“ bezeichnet. Auch hier sind weitere Untersuchungen nötig.

Bei *parenteraler Einverleibung*² wirkt das BENCE-JONESsche Eiweiß toxisch. So beobachtete E. KRAUSS nach intravenöser Injektion beim Kaninchen Temperatursteigerung, N-Verlust und Gewichtsabnahme; die Tiere wurden schlapp; im Blut fand sich Hyperleukocytose mit Verschiebung der Leukocytenformel (besonders Hypereosinophilie). Nur wenn die injizierte Dose eine gewisse Größe hatte (0.15–0.25 g pro Kilogramm), trat ein Teil des Eiweißkörpers, und zwar gleichzeitig mit Serumeiweiß, in den Harn über. Der nicht wieder ausgeschiedene Anteil wurde — nach der Steigerung des Nicht-Eiweiß-N im Harn zu schließen — verbrannt. Bei wiederholten Einspritzungen wurde die ausgeschiedene Eiweißmenge immer größer³. Der injizierte Eiweißkörper löst *Immunisierungsvorgänge* aus. Im Blut lassen sich Präcipitine nachweisen⁴, ferner spezifische Abbaufemente; bei wiederholter Injektion sind Erscheinungen von Anaphylaxie auflösbar, allgemeiner und lokaler (Hautnekrosen) Art. Diese Immunisierungsercheinungen sind verständlich und von vornherein zu erwarten, da das BENCE-JONESsche Eiweiß des menschlichen Harns für das Kaninchen ein artfremdes Eiweiß ist. Bemerkenswert ist aber schon die Tatsache, daß die Präcipitation wie die Sensibilisierung spezifisch auf das BENCE-JONESsche Eiweiß eingestellt ist, nicht auch auf menschliches Serumeiweiß. Noch überraschender ist die Beobachtung, daß das BENCE-JONESsche Eiweiß sich *auch beim Menschen wie ein fremdes Eiweiß verhält*. E. KRAUSS hat in einem Selbstversuch bei der erstmaligen subcutanen Injektion starke toxische Wirkung beobachtet: nach Einspritzung von 1.25 g trat erheblicher Schmerz an der Einstichstelle auf sowie starke Allgemeinreaktion: Frösteln, dreitägiges Fieber bis 38.3°, Brechreiz, Blässe, ferner ein krankhafter Anstieg der N-Ausscheidung, der weit über die Menge des injizierten N hinausging, Steigerung der Harnsäureausscheidung als Zeichen von Kernzerfall, Körpergewichtsabnahme. Die Blutuntersuchung ergab Abnahme von Hämoglobin und Erythrocyten, bedeutende Hyperleukocytose mit Veränderung der Leukocytenformel. Der Harn blieb dabei eiweißfrei. Bei einem Patienten mit arteriosklerotischer Schrumpfniere fand KRAUSS dagegen nach Injektion der gleichen Menge von BENCE-JONESschem Eiweiß reichliche Mengen im Harn wieder. Die kranke Niere ist also für den Bence-Jones-Körper leichter durchlässig wie die gesunde. Auch beim Menschen wurden nach der Injektion spezifische Abwehrfermente im Blut gefunden⁵. Das Bence-Jones-Eiweiß verhält sich demnach im Organismus wie ein körperfremdes Protein, trotzdem es

¹ ZÜLZER: Berl. klin. Wschr. **37**, 894 (1900).

² ABDERHALDEN, E. u. ROSTOKI: Hoppe-Seylers Z. **46**, 125 (1905). — BOGGS u. GUTHRIE: Amer. J. med. Sci. **144**, 803 (1912). — TAYLOR, A. E. u. C. W. MILLER: J. of biol. Chem. **25**, 281 (1916). — ABDERHALDEN: Hoppe-Seylers Z. **106**, 130 (1919). — KRAUSS, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **137**, 257 (1921). — HEKTOEN, L.: J. amer. med. Assoc. **76**, 929 (1921). — MALENGREAU: Arch. internat. Physiol. **18**, 151 (1921). — BAYNE-JONES u. D. W. WILSON: Zitiert auf S. 744. MASSINI, R.: Dtsch. Arch. klin. Med. **104**, 29 (1911).

³ Bei *Hunden* tritt das BENCE-JONESsche Eiweiß erst nach Injektion großer Dosen in den Harn über, wirkt auch nicht toxisch. War das Tier jedoch vorher durch Urannitrat geschädigt, so kommt es zu Vergiftungserscheinungen, und im Harn finden sich Biuretreaktion gebende Abbauprodukte [TAYLOR, A. E., C. W. MILLER u. J. E. SWEET: J. of biol. Chem. **29**, 425 (1927)].

⁴ Nach MALENGREAU soll der BENCE-JONESsche Eiweißkörper in reinem kristallisiertem Zustande beim Kaninchen keine präcipitogenen Eigenschaften haben.

⁵ Ob solche Fermente sich auch bei den Kranken selbst finden, ist noch nicht untersucht. (KRAUSS, S.: Zitiert unter ².)

nicht artfremd, sondern nur plasmafremd ist. Noch merkwürdiger ist die Beobachtung von WALTERS¹, daß Injektion des Eiweißkörpers auch bei Patienten mit BENCE-JONESScher Albuminurie toxische Allgemeinerscheinungen bewirkt, trotzdem er hier nicht nur arteigen, sondern auch plasmaeigen ist. Gleichzeitig stieg in diesem Versuche die Menge des Körpers im Harn stark an. Durch wiederholte Injektionen einer allerdings nicht ganz sterilen Lösung beim Kaninchen konnte KRAUSS eine Nephrose erzeugen. Diese Beobachtung ist deshalb von Interesse, weil bei Patienten mit BENCE-JONESScher Albuminurie derartige Nierenerkrankungen bisweilen beobachtet werden². Diese können also als toxische Wirkung des im Blut zirkulierenden und im Harn ausgeschiedenen Bence-Jones-Eiweiß gedeutet werden.

In ganz vereinzelten Fällen sind im Harn von Kranken *andere krystallisierte Eiweißkörper* beobachtet worden, die dem Eiweiß von BENCE-JONES in vieler Beziehung ähnlich, aber doch augenscheinlich von ihm verschieden sind. Hierher gehört der Fall von HEKTOEN, KRETSCHMER und WELKER³. Das Eiweiß krystallisierte hier beim Stehen in oktaederähnlichen Pyramiden aus dem Harn aus. Es war wasserlöslich, koagulierte schon bei 40–45°, beim Erhitzen auf 100° war der Niederschlag nur bei Gegenwart bestimmter Salz- oder Harnstoffmengen etwas löslich. Die Aussalzbareit durch Ammonsulfat war ähnlich wie bei Albumosen.

Das krystallisierte Eiweiß, das NOEL PATON⁴ schon viel früher in einem Harn beobachtet hatte, verhielt sich wieder anders. Es krystallisierte in langen schmalen Tafeln mit zweiflächiger stumpfwinkliger Zuspitzung, war löslich in Salzlösungen, aber unlöslich in Wasser; es fiel infolgedessen beim Dialysieren aus. Es verhielt sich also wie ein *Globulin*. Koagulationstemperatur 50–60°, bei weiterem Erhitzen bis zum Sieden ging es nicht mehr in Lösung.

Auch durch die spezifische Präzipitation unterscheiden sich die beiden erwähnten Eiweißkörper vom BENCE-JONESSchen Eiweiß. Die pathologisch-anatomische Grundlage ist bei ihnen nicht bekannt. Klinische Zeichen von Myelomen wurden nicht beobachtet.

*Amyloidose*⁵.

Ähnliche Fragen bezüglich der Entstehung im Körper, wie beim BENCE-JONESSchen Protein, ergeben sich bei einem zweiten Eiweißkörper, der nur unter pathologischen Verhältnissen auftritt⁶, dem *Amyloid*. Unter diesem Namen hat VIRCHOW im Jahre 1853 eine homogen-transparente schollige Substanz beschrieben, die sich bei manchen Krankheiten — als sekundäre Erscheinung — in den Geweben ablagert, so bei langdauernden Eiterungen, schwerer Tuberkulose (besonders auch Knochentuberkulose), Syphilis, Malaria, Leukämie, malignem Granulom, Neoplasmen (Carcinomen, Sarkomen, GRAWITZschen Tumoren) usw. Bestimmte Organe werden regelmäßig bevorzugt, besonders die Milz und die Leber, weiter Lymphdrüsen, Darm und Nennieren. Das Amyloid lokalisiert sich hauptsächlich in den Wandungen und in der Umgebung der kleinen Gefäße, sowie um die Capillaren. Sehr viel seltener als die allgemeine Amyloidose ist das lokale tumorförmige Amyloid.

¹ WALTERS: J. amer. med. Assoc. **76**, 641 (1921).

² DECASTELLO: Z. klin. Med. **67**, 319 (1909). — THANNHAUSER, S. u. E. KRAUSS: Dtsch. Arch. klin. Med. **133**, 183 (1920).

³ HEKTOEN, L., H. L. KRETSCHMER u. W. H. WELKER: J. amer. med. Assoc. **83**, 1154 (1924).

⁴ BRAMWELL BYROM u. NOEL PATON: Rep. of the Roy. Coll. of physicians Edinburgh **4**, 47 (1892). — HUPPERT, H.: Hoppe-Seylers Z. **22**, 500 (1896). — Zbl. med. Wissensch. **36**, 481 (1898). — SIMON, CH. E.: Amer. J. med. Sci. **123**, 939 (1902).

⁵ Zusammenfassende Literatur: LUBARSKY in Lubarsch-Ostertags Erg. Path. **2**, 211 (1895). — LEUPOLD, E.: Ebenda **21**, I. Abt., 120 (1926). — SCHMIDT, M. B. u. C. NEUBERG: Referate über Amyloid. Verh. dtsch. path. Ges. 1904. — DOMAGK, G.: Erg. inn. Med. **28**, 47 (1925).

⁶ Die von KRAWKOW aus normaler Aorta dargestellte und als Amyloid angesprochene Substanz hat offenbar nichts mit Amyloid zu tun. KRAWKOW stützte sich im wesentlichen auf ihren Gehalt an Chondroitinschwefelsäure; seither hat sich aber herausgestellt, daß Amyloid keine Chondroitinschwefelsäure enthält.

Das Amyloid ist außer durch seine morphologischen Eigenschaften durch eine Reihe von eigenartigen *Farbreaktionen* charakterisiert: Braunrotfärbung mit Jod (Lugolscher Lösung), schmutzig-grüne oder blaue Färbung mit Lugolscher Lösung + 1proz. Schwefelsäure; „metachromatische“ Färbung mit verschiedenen Anilinfarben: Methylviolett, Gentianaviolett, Methylgrün, wobei es eine rote Farbe annimmt, ferner durch seine vitale Färbbarkeit mit Kongorot (auch mit Trypanblau¹).

VIRCHOW hatte wegen der Jodreaktion ursprünglich angenommen, daß es sich um ein Kohlehydrat handle. Die Untersuchungen haben aber ergeben, daß ein Eiweißkörper vorliegt.

Es ist möglich, Amyloidose *experimentell zu erzeugen*. Das gelang zuerst BIRCH-HIRSCHFELD² bei Kaninchen mit Herbeiführung einer bakteriellen subcutanen Eiterung durch Injektion von Eiter. Andere Autoren haben dasselbe durch Injektionen von Bakterienkulturen erreicht (LUBARSCH, DAVIDSOHN, DANTCHAKOW u. a.²). Diese können auch dann zu Amyloidose führen, wenn keine Eiterung eintritt (FRANK², DOMAGK). Andererseits ist die Mitwirkung von Bakterien nicht notwendig. CZERNY², LUBARSCH² und NOWACK² konnten durch Injektion von chemischen Substanzen (Terpentinöl) Amyloid erzeugen, SCHEPLEWSKY² durch Labferment. Amyloidose kommt, wie erwähnt, auch bei Neoplasmen, auch experimentell erzeugten, vor. Der aseptische Weg der experimentellen Amyloidoseerzeugung ist namentlich von KUCZYNSKI³ beschritten worden. Er konnte bei Mäusen durch Injektion von Caseinlösungen (Nutrose) ganz regelmäßig Amyloidablagerungen herbeiführen. Seine Angaben wurden von vielen Nachuntersuchern bestätigt, wenn auch nicht alle so gleichmäßige Ergebnisse hatten, einige auch auf die häufige bakterielle Infektion bei den Einspritzungen hinwiesen. LETTERER¹ hatte — im Gegensatz zu KUCZYNSKI — auch mit Peptoninjektionen positive Resultate, sogar innerhalb weniger Tage. KUCZYNSKI konnte bei weißen Mäusen sogar durch langdauernde reichliche Zufuhr von Eiweiß (Casein, Hühnereiweiß) per os häufig Amyloidose erzeugen. (Bestätigt durch MORGENSTERN.) LETTERER beobachtete Amyloiddegeneration bei Mäusen, denen er Organe von gesunden Mäusen transplantiert hatte. MURATA und YOSHIKAWA¹ erzielten Amyloidose sogar durch orale oder parenterale Zufuhr von Kieselsäure.

Endlich sind die Mitteilungen von LEUPOLD anzuführen, der bei steriler Autolyse von Milzen (auch Gefriersehnitten von Milzen) in schwefelsäurehaltigen Wasser nach etwa 14 Tagen homogene Gebilde auftreten sah, die mit Jodlösung Braunfärbung gaben. Nach Einwirkung von NH_3 fiel auch die Jodschwefelsäureprobe positiv aus. Die Methylviollottreaktion gelang allerdings nicht. Es bleibt fraglich, ob es sich hier um echtes Amyloid gehandelt hat.

Vom Standpunkte des intermediären Stoffwechsels ist das Hauptproblem, wie dieses eigenartige Eiweiß im kranken Organismus entsteht.

¹ BENNHOLD, H.: Münch. med. Wschr. **69**, 1537 (1922). — HERZENBERG, H.: Virchows Arch. **253**, 656 (1924).

² BIRCH-HIRSCHFELD: Lehrb. d. path. Anat., 4. Aufl. (1889). — LUBARSCH, O.: Virchows Arch. **150**, 471 (1897). — DAVIDSOHN: Ebenda **150**, 16 (1897). — DANTCHAKOW: Ebenda **187**, 1 (1907). — FRANK, A.: Münch. med. Wschr. **63**, 452 (1916). — CZERNY: Arch. exper. Path. **31**, 190 (1893). — NOWACK: Virchows Arch. **162**, 152 (1898). — SCHEPLEWSKY: Zbl. Bakter. **25**, 953 (1899).

³ KUCZYNSKI, M.: Virchows Arch. **239**, 185 (1922). — Klin. Wschr. **2**, 727, 2193 (1923).

⁴ STRASSER, U.: Z. exper. Med. **36**, 388 (1923). — KARCZAG, L., L. PAUNZ u. L. NÉMETH: Ebenda **41**, 71 (1924). — UENO, S.: Beitr. path. Anat. **74**, 405 (1925). — SMETANA, R.: Bull. Hopkins Hosp. **37**, 383 (1925). — LETTERER, E.: Zbl. inn. Med. **47**, 417 (1926). — LEUPOLD, E.: Beitr. path. Anat. **64**, 347 (1918). — MURATA, M. u. YOSHIKAWA: Virch. Arch. **264**, 587 (1927).

Die wichtigste Vorbedingung zur Lösung dieser Frage ist die nach der *chemischen Natur* des Amyloids. Ist es ein Protein, das von den übrigen Eiweißkörpern der Organe grundsätzlich verschieden ist, und das aus dem normalen Eiweiß nur durch eingreifende Umbauprozesse entstehen könnte, oder handelt es sich um geringfügigere Umwandlungen physiologischer Eiweißkörper, die wieder chemischer Art sein könnten (etwa Verbindung mit kohlehydratartigen Gruppen) oder auch rein physikalischer Natur (Ausfällung, Gelbildung)? Sind bei dieser Umwandlung Fermente wirksam oder welche anderen Faktoren? Ferner wäre zu ermitteln, aus welchen anderen Eiweißkörpern das Amyloid entsteht, ob aus denen des Blutes, der Gewebe, oder ob das Material exogenen Ursprungs ist.

Die bisherigen Untersuchungen haben die chemische Natur des Amyloids nicht in ausreichender Weise aufzuklären vermocht. Sicher ist, daß es ein hochmolekularer Eiweißkörper ist, der alle Farbenreaktionen der Proteine gibt; er zeichnet sich durch schlechte Angreifbarkeit seitens der Pepsin-HCl aus, was vielfach zur Darstellung benutzt worden ist.

Die elementare Zusammensetzung des Amyloids¹ stimmt mit derjenigen der gewöhnlichen tierischen Eiweißkörper überein, nur wurde der N-Gehalt etwas niedrig gefunden. Über den S-Gehalt siehe unten.

	FRIEDREICH und KEKULÉ	KRAWKOW	NEUBERG Milz	NEUBERG Leber	HANSSEN			EPPINGER
C	53,6	49,0	49,3	50,1	48,49	51,87	52,79	50,26
H	7,0	7,0	7,1	7,0	7,24	7,58	7,46	7,29
N	15,0	14,0	14,1	14,1	14,23	15,17	15,62	14,79
S		2,8	1,8	2,6				fast 0

Dazu ist zu bemerken, daß die älteren Autoren Verdauungsamyloid untersuchten, das also vielleicht gewisse Veränderungen erfahren hatte, während HANSSEN mechanisch isolierte „Sagokörner“ und EPPINGER natives Amyloid aus einem Amyloidtumor analysierten.

	NEUBERG	MAYEDA Milz	MAYEDA Leber	EPPINGER
Glykokoll	0,8			
Leucin	22,2			
Glutaminsäure	3,8			
Tyrosin	4,0			12,34
Tryptophan				4,23
Prolin	3,1			
Cystin				0
Arginin	13,9	7,7	7,9	6,74
Lysin	11,6	2,8	2,6	3,34
Histidin	0	2,3	2,3	0
NH ₃		0,4	0,4	

Die Tabelle² zeigt die außerordentlich großen Unterschiede in den Ergebnissen. Nach NEUBERG ist das Amyloid ein basischer Eiweißkörper, der wegen seines großen Reichtums an Arginin und Lysin den Histonen nahestünde (Di-

¹ FRIEDREICH u. KEKULÉ: Virchows Arch. **16**, 50 (1859). KRAWKOW, P. N.: Arch. exper. Path. **40**, 185 (1897). NEUBERG, C.: Zitiert auf S. 748. HANSSEN, O.: Biochem. Z. **13**, 185 (1908). — EPPINGER, H.: Ebenda **121**, 107 (1922). MAYEDA, M.: Hoppe-Seylers Z. **58**, 469 (1908/09).

² Die Zahlen sind aus Prozent des N umgerechnet in Prozent der Gesamtmenge.

aminosäuren-N 51,2–57 % des Gesamt-N): dabei fehle ihm das Histidin. MAYEDA fand viel weniger Arginin und Lysin, dagegen Histidin; nach ihm ist also kein Grund vorhanden, das Amyloid in Beziehung zu den Histonen zu bringen. Er fand, daß die histonartigen Stoffe der normalen Gewebe bei der Amyloidose verschwinden. EPPINGERS Zahlen für Arginin und Lysin weichen nicht beträchtlich von denen MAYEDAS ab, Histidin fand er nicht. Trotzdem bezeichnet er das Amyloid als einen basenreichen Eiweißkörper. Mit der colorimetrischen Methode ermittelte er einen besonders hohen Tyrosingehalt. Nach den qualitativen Proben enthielt es keine Kohlehydratgruppe. Ganz auffallend ist, daß er die Substanz praktisch schwefelfrei fand. Das steht in Widerspruch zu den Befunden der anderen Autoren, die zum Teil sogar einen recht hohen S-Gehalt angeben. Enthält das Amyloid wirklich keinen Schwefel, so wäre das ein ausschlaggebender Grund, ihm eine Sonderstellung einzuräumen. Auch die Eiweißkörper des normalen Bindegewebes und des elastischen Gewebes zeichnen sich durch S-Armut aus, sind auch ziemlich basenreich; sie unterscheiden sich aber vom Amyloid durch den ihnen eigentümlichen hohen Glykokollgehalt. Daß das Amyloid eine mehr basische Natur hat, dafür spricht seine Färbbarkeit mit dem sauren Kongorot. SCHMIEDEBERG hatte das Amyloid zu den sauren Proteinen gerechnet, weil das Verdauungsamyloid unlöslich in Säuren, aber löslich in Alkalien ist.

Die großen Unterschiede in den Analysenresultaten können zum Teil darin begründet sein, daß HANSSEN und EPPINGER natives, die anderen Autoren Verdauungsamyloid untersucht haben. Das allein aber reicht zur Erklärung nicht aus. Man wird also annehmen dürfen, daß es sich um verschiedene Amyloide handelt, oder daß das Amyloid in hohem Maße dazu neigt, verschiedene Substanzen als *Beimengungen* festzuhalten. In dieser Richtung weisen auch die Erfahrungen, die man bei der Untersuchung der verschiedenen *Farbenreaktionen* gemacht hat. Es hat sich gezeigt, daß die einzelnen Farbreaktionen nicht in jedem Fall in gleicher Weise ausgeprägt sind. Es kommen sogar Fälle vor, in denen einzelne, z. B. die Jodreaktion, viel seltener die Methylviolettreaktion, negativ ausfallen. Das läßt daran denken, daß es vielleicht gar nicht der Eiweißkörper selbst ist, der diese Reaktionen gibt, sondern gewisse, in der Regel vorhandene Beimengungen zu der „eigentlichen Substanz“ des Amyloids (LEUPOLD spricht von einer „Grundsubstanz“). Nach HANSSEN geht die Jod- und die Jodschwefelsäurereaktion durch Behandlung mit Alkalien oder mit Pepsin-HCl verloren, während die Methylviolettanfärbbarkeit erhalten bleibt. Die „jodaffine Gruppe“ dürfte danach entweder einer Beimengung entsprechen oder wenigstens leicht abspaltbar sein. Bei Behandlung mit stärkerem Alkali geht auch die Methylviolettreaktion verloren, wobei immer noch eine hyaline Grundsubstanz zurückbleibt (MAYEDA, LEUPOLD). Die Annahme liegt nahe, daß das Amyloid ein „Hyalin“ ist, dem typischerweise bestimmte Substanzen beigemengt oder auch „assoziiert“ sind. SCHILDER¹ fand in einem Fall inmitten von Hyalin Amyloid: er nimmt eine Umwandlung des Hyalins in Amyloid an. Auch daran muß gedacht werden, daß die Jodreaktion gar keine chemische Reaktion im eigentlichen Sinne ist, daß ihr gar keine „jodaffine Gruppe“ zugrunde liegt, sondern daß sie von Bedingungen mehr physikalischer Natur abhängt. Schon KRAWKOW hat diesen Gedanken geäußert. Heute, wo wir wissen, daß auch die Jodstärkereaktion keine echte chemische Reaktion ist, sondern daß die Jodstärke eine feste Lösung von Jod in Stärke vorstellt, die sich nach den Gesetzen der Adsorption vollzieht², wird man diesen Gedanken wieder aufnehmen müssen. Von Interesse ist, daß

¹ SCHILDER, P.: Beitr. path. Anat. **46**, 602 (1909).

² Siehe P. KAWKOW: Der Aufbau der polymeren Kohlehydrate in Asher-Spiros Erg. Physiol. **20**, 447 (1922).

nach KUCZYNSKI auch vorsichtig abgebautes Casein Amyloidreaktionen geben kann.

Zu den Substanzen, die sich dem Amyloid beimengen können, scheint vor allem auch die *Chondroitinschwefelsäure* zu gehören. ODDI¹ hat im Verdauungsamyloid diese Säure aufgefunden, die vorher von CH. TH. MÖRNER¹ im Knorpel entdeckt worden war. KRAWKOW¹ kam dann zu der Auffassung, daß im Amyloid eine feste, vermutlich esterartige Verbindung der Chondroitinschwefelsäure mit einem eiweißartigen Körper vorliege. Danach würden sich auch die Angaben über saure Eigenschaften des Amyloids von SCHMIEDEBERG verstehen lassen. Diese Anschauung mußte wieder verlassen werden, als HANSSEN den Nachweis führte, daß mechanisch isolierte „Sagokörnchen“ keine gebundene Schwefelsäure enthalten. (Nach EPPINGER enthält Amyloid überhaupt keinen Schwefel.) Trotzdem deuten bestimmte Erfahrungen darauf hin, daß die Chondroitinschwefelsäure in Beziehungen zur Amyloidbildung stehen könnte. HANSSEN² fand, daß amyloiddegenerierte Organe viel mehr Sulfatschwefel enthalten als normale. Milz normal 29 mg % Sulfat-S. Amyloidmilz durchschnittlich 119 mg %, was ungefähr 2 % Chondroitinschwefelsäure entsprechen würde (es könnten aber auch andere gepaarte Schwefelsäuren vorliegen). GÜNTHER und MEYER-BISCH fanden eine Vermehrung des Nicht-Sulfat-Schwefels im Harn (s. S. 904 Abbau d. Cystins). DRESEL³ wies im Blute von Amyloidkranken Chondroitinschwefelsäure nach. Er hat denselben Befund allerdings auch bei anderen Nierenerkrankungen erhoben und meint, daß er durch Retention zu erklären sei, aber nichts mit der Amyloidose als solcher zu tun habe. DIETL⁴ fand Vermehrung der Chondroitinschwefelsäure im Harn von schwer Tuberkulösen, aus von solchen, die kein Amyloid hatten. LEUPOLD vertritt die Anschauung, daß der Schwefelsäure irgendeine Rolle bei der Amyloidentstehung zukomme. Nach seinen Versuchen scheint die gleichzeitige Fütterung von Schwefelblumen — die im Körper zum Teil verbrannt werden — die Amyloidbildung nach Staphylokokken- oder Terpentininjektionen zu begünstigen. Ferner verweist er auf die Bildung einer amyloidartigen Substanz bei der Autolyse unter Zusatz von Schwefelsäure (nicht bei Zusatz von Salz- oder Salpetersäure). Doch bedarf die ganze Frage noch weiterer Bearbeitung.

Nach einigen Angaben scheint das Amyloid manchmal auch *krystallinische Beimengungen* zu enthalten (Tyrosin?) oder auch selbst in krystallinischer Form sich auszuschcheiden⁵.

Die chemischen Kenntnisse von der Natur des Amyloids bieten demnach derzeit noch keine brauchbare Grundlage für die Beurteilung der Entstehungsweise dieses Körpers.

Auch die morphologischen und die *experimentell biologischen* Erfahrungen reichen dazu noch nicht aus.

Immunbiologisch verhält sich das Amyloid wie ein *körperfremdes* resp. *plasmafremdes* Eiweiß. Auch in dieser Beziehung erinnert es an das BENCE-JONESsche Protein. Solche Untersuchungen sind von RAUBITSCHKE⁶ angestellt worden unter Verwendung von Amyloidlösungen, die nach MODRZEJEWSKI⁷ und KRAWKOW hergestellt waren. Solche Amyloidlösungen führen, wenn man sie Kaninchen injiziert, zum Auftreten von spezifischen präcipitierenden Antikörpern im Serum, und zwar werden nicht nur Lösungen von menschlichem, sondern auch von tierischem Amyloid präcipitiert. Dagegen reagiert dieses Immunsrum nicht mit einem aus normaler menschlicher Milz hergestellten Präparat. Auch Serum von amyloidkranken Menschen enthält einen solchen Antikörper und reagiert mit Amyloidlösungen. Das Amyloid oder auch das supponierte „Präamyloid“ wirkt also im Organismus des Patienten selbst als Antigen. Umgekehrt gab ein auf Menscheneiweiß eingestelltes präcipitierendes

¹ ODDI, R.: Arch. exper. Path. **33**, 377 (1893). — KRAWKOW: Zitiert auf S. 750.
MÖRNER, C. TH.: Skand. Arch. Physiol. **1**, 210 (1889).

² HANSSEN: Zitiert auf S. 750.

³ DRESEL, K.: Klin. Wschr. **2**, 2344 (1923).

⁴ DIETL, K.: Beitr. Klin. Tbk. **51**, 18 (1922).

⁵ TSCHISTOWITSCH, TH. J. u. AKIMOW-PERETZ: Virchows Arch. **176**, 313 (1904). — WERDT, F. v.: Beitr. path. Anat. **43**, 239 (1908). — GLAUS, A.: Virchows Arch. **223**, 301 (1917).
DOMAGK, G.: Ebenda **253**, 594 (1924). — KUCZYNSKI: Zitiert auf S. 749.

⁶ RAUBITSCHKE, H.: Verh. dtsch. path. Ges. **1910**, 273.

⁷ MODRZEWSKI, E.: Arch. exper. Path. **1**, 426 (1873).

Kaninchenserum mit Amyloidlösungen keinen Niederschlag; das Amyloid verhält sich also nicht wie menschliches Eiweiß.

Die Lokalisation des Amyloids um die Gefäße hat zu der Vorstellung geführt, daß das Amyloid nicht durch Umwandlung des Organeiweißes entsteht, sondern aus dem Blute stammt (Infiltrationstheorie, M. B. SCHMIDT¹). Da der Nachweis von Amyloid selbst im Blute niemals gelungen ist, so mußte man annehmen, daß im Blut ein anderer Stoff kreise, der das Material für die Amyloidbildung liefert. SCHMIEDEBERG hat die Vorstellung geäußert, daß das Amyloid aus den normalen Eiweißkörpern des Blutplasmas entstehe. LEUPOLD nimmt an, das Blut der Amyloidkranken enthalte eine Vorstufe, das „Präamyloid“, aus dem in den Geweben das Amyloid entstehe. Daß bei Amyloidose plasmafremde, dem Amyloid ähnliche Stoffe im Blute kreisen, kann man aus dem Vorkommen von Antikörpern schließen (siehe oben). LEUPOLD hat bei chronischen Eiterungen mittels des ABDERHALDENSCHEN Dialysierverfahrens Abbaufermente im Blut gefunden und schließt daraus ebenfalls auf das Vorhandensein von plasmafremden Substanzen. EDENS² hat schon viel früher angenommen, daß in den primären Erkrankungsherden toxische Stoffe gebildet werden, die bei der allgemeinen Amyloidose in das Blut gelangen und von hier aus zur Amyloidbildung führen; damit ist allerdings noch nicht gesagt, daß sie auch das Material für die Amyloidbildung abgeben. KUCZYNSKI³ betrachtet auf Grund seiner Versuche eine Überschwemmung des Körpers mit blutfremden, „abbaubedürftigen“ Eiweißstoffen als wesentliche Grundlage der Amyloidbildung. Die Prozesse, bei welchen Amyloidbildung beobachtet wird, haben alle das Gemeinsame, daß Eiweiß in großer Menge im Organismus zerfällt. Man hat sich vorgestellt, daß Amyloid dann gebildet wird, wenn die Organe nicht imstande sind, den Eiweißabbau in normaler Weise zu leiten, weil die Anforderungen zu groß sind (gesteigerter Eiweißzerfall bei Eiterungen, nach Injektionen, nach überreichlicher Eiweißzufuhr bei Mäusen), besonders dann, wenn gleichzeitig das Abbauvermögen durch Erkrankung geschädigt ist. Schon SCHMIEDEBERG hat etwas Ähnliches gemeint, wenn er die Ursache der Amyloidose in einem „verhinderten Abbau“ der Eiweißkörper vermutet hat. Man hat auch die besondere Lokalisation der Amyloidablagerung mit dieser Vorstellung zu erklären versucht. VIRCHOW⁴ hat festgestellt, daß die Lymphdrüsen an der Stelle zu erkranken beginnen, wo die zuführenden Lymphgefäße eintreten, daß ferner zuerst die peripherischen Drüsen erkranken, und dann der Reihe nach die anderen, wie sie in der Richtung des Lymphstromes aufeinanderfolgen. KUCZYNSKI³ betont, daß jene Orte Prädilektionsstellen der Amyloidablagerungen sind, die mit dem gesteigerten und pathologisch geleiteten Eiweißabbau innig verknüpft sind. Er weist auf Grund seiner Versuche mit reichlicher Eiweißzufuhr darauf hin, daß vor allem die *Reticulazellen* durch die Mast gereizt werden. Auch DOMAGK⁵ und SMETANA⁶ schreiben dem reticulo-endothelialen System in Milz, Leber und Lymphdrüsen eine besondere Rolle zu. Sie zeigt sich in der hochgradigen Phagocytose, z. B. nach Injektion von Bakterienkulturen. Vor allem in der Milz kann bei Krankheitsprozessen ein starker Zerfall infolge Phagocytose stattfinden. Als Anzeichen dafür wurde in der Milz bei Infektion (Sepsis, Typhus, Miliartuberkulose) eine bedeutende Steigerung des Rest-N über die obere Grenze der Norm (450 mg%) hinaus gefunden (Fälle von Amyloidose kamen aber nicht zur Untersuchung). So

¹ SCHMIDT, M. B.: Zitiert auf S. 748.

² EDENS, E.: Virchows Arch. **184**, 137 (1906).

³ KUCZYNSKI: Zitiert auf S. 749.

⁴ VIRCHOW, R.: Cellularpathologie, 4. Aufl., 459ff.

⁵ DOMAGK: Zitiert auf S. 752.

⁶ SMETANA, H.: Proc. soc. exper. Biol. u. Med. **24**, 187 (1926). — J. of exper. Med. **43**, 619 (1927).

könnte sich die Bevorzugung gerade dieses Organs bei der Amyloiderkrankung erklären. Daß die Milz bei der Verarbeitung von körperfremdem Eiweiß besonders wichtig ist, haben schon die Versuche von PICK und HASHIMOTO¹ gezeigt. Die Zunahme des Rest-N bei sensibilisierten Meerschweinchen bleibt aus, wenn den Tieren vorher die Milz exstirpiert worden ist. DOMAGK nimmt an, daß die in erhöhter Menge gebildeten Abbauprodukte in der Leber weiterverarbeitet werden sollen (Abbau und Synthese); werde diese Aufgabe nicht in ausreichendem Maße erfüllt, dann käme es zu einer Übersättigung mit Eiweißspaltprodukten und infolgedessen zu einem Ausfallen des Amyloids.

Bei diesen Gedankengängen wird also neben dem Kreisen der Vorstufe im allgemeinen Kreislauf auch der lokalen Entstehung und Ausfällung des Materials wieder Beachtung geschenkt.

Die *Umbildung der Vorstufe* in das fertige Amyloid wurde von M. B. SCHMIDT² als ein Gerinnungsvorgang gedeutet. Von einer Reihe von Autoren werden dabei *fermentative*, vor allem auch fermentativ-synthetische Prozesse angenommen (SCHMIEDEBERG, KUCZYNSKI, DOMAGK). Doch sind solche Fermente bei der Amyloidbildung bisher noch nicht wirklich nachgewiesen worden. Auch an die Mitwirkung von Säuren (Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration) wurde gedacht (FRANK³, KUCZYNSKI). LEUPOLD schreibt der Schwefelsäure eine besondere Bedeutung zu (siehe oben).

Sehr überraschend ist der Befund von DOMAGK, daß durch Injektion von Kokken bei Mäusen, die vorher mit abgetöteten Kulturen sensibilisiert worden sind, Amyloidbildung schon in der kürzesten Zeit, in 10, ja in 2 Minuten (!) erzielt werden kann. Wenn diese Beobachtungen Bestätigung finden⁴, dann könnte die Amyloidbildung kaum als ein Umbauprozess gedeutet werden. Denn es ist nicht wohl vorstellbar, daß Eiweißmoleküle so rasch abgebaut und wieder zu neuer Form aufgebaut werden; solche Prozesse verlangen Zeit.

Alle diese Vorstellungen, die sich auf so zahlreiche mühevollen Untersuchungen gründen, sind vorderhand noch Hypothesen. Nach den Erfahrungen, die man in letzter Zeit mit dem besonderen Verhalten der kleinen Nager gegenüber Eiweißkörpern gemacht hat (Giftigkeit von Eiereiweiß)⁵, wird man in der Verallgemeinerung von Ergebnissen aus Mäuseversuchen besonders vorsichtig sein müssen.

Auch das *Hyalin*⁶ — besser spricht man wahrscheinlich von Hyalinen — ist ein Eiweißkörper, der unter pathologischen Bedingungen im Körper entsteht. Ob das Hyalin oder eines der Hyaline mit der von Beimengungen befreiten „Grundsubstanz“ des Amyloids (s. S. 751) identisch ist, darüber sind die Ansichten geteilt. Über die Stoffwechselstörungen, die dem Auftreten des Hyalins zugrunde liegen, ist noch nichts bekannt.

IX. Abartung von Körpereiweiß.

UMBER⁷ hat der Idee Ausdruck gegeben, daß die Eiweißkörper des Organismus unter besonderen Bedingungen eine Änderung ihrer Zusammensetzung erleiden könnten. So beim ungenügend ernährten Diabetiker: hier gingen von den Eiweißbausteinen diejenigen, die in Zucker übergeführt werden, verloren:

¹ PICK, E. P. u. HASHIMOTO: Zbl. Physiol. **27**, 847 (1913); Z. Immun.forschg **21**, Orig., 237 (1914).

² SCHMIDT, M. B.: Zitiert auf S. 748.

³ FRANK, A.: Beitr. path. Anat. **67**, 181 (1920).

⁴ Siehe dagegen SMETANA: Zitiert auf S. 753.

⁵ FRIEDBERGER, E.: Dtsch. med. Wschr. **52**, 1760 (1926).

⁶ Siehe E. LEUPOLD: Erg. Path. **21**, 120 (1926).

⁷ UMBER, F.: Ther. Gegenw., N. F., **3**, 440 (1901). — KRAUS, F.: Dtsch. med. Wschr., **29**, 237 (1903).

es wären das hauptsächlich die C-reichen, N-armen Bausteine; die übrigbleibenden N-reichen Bausteine würden nicht verbrannt, sondern erführen eine Resynthese zu Eiweiß, das nun naturgemäß von dem normalen Organeiß verschieden sei. FR. KRAUS¹ hat dann versucht, eine solche „*partielle Abweichung vom chemischen Typus*“ experimentell nachzuweisen. Er verglich die Zusammensetzung von phlorrhizindiabetischen Mäusen mit der von Kontrolltieren; er fand sie ärmer an Monamino-säuren-N, besonders an Leucin, das damals als wichtigste zuckerbildende Aminosäure galt; der Diamino-N wurde dagegen höher gefunden. Bald nachher teilte BLUMENTHAL² mit, daß die Bluteißkörper von Hungertieren, besonders von solchen, die gleichzeitig Phlorrhizin erhalten hatten, eine viel schwächere Farbenreaktion auf die Kohlehydratgruppe gaben als die von normalen Tieren. Weiter suchte UMBER eine Änderung des Körpereißes dadurch zu erzwingen, daß er Katzen große Mengen von benzoesaurem Na verfütterte, zum Teil bei gleichzeitigem Hunger, und so dem Organismus eine große Menge Glykokoll entzog. Die chemische Untersuchung solcher Tiere ergab, daß das Verhältnis C : N sich durch eine große Konstanz auszeichnete (Normalwert 3,27:1) und sich auch bei starker Entziehung von Phlorrhizin nicht wesentlich veränderte. Erheblichere Veränderungen wurden erst bei der Untersuchung der hydrolytischen Spaltungsprodukte gefunden, besonders im Gehalt an Glykokoll, Glutaminsäure und den einzelnen Esterfraktionen. UMBER zog daraus den Schluß, daß in der Tat eine „*Abartung*“ des Eiweißes vorliege. ORGLMEISTER³ hat den Arginingehalt in den Organen von Hühnern bestimmt, denen durch Zufuhr von benzoesaurem Na viel Ornithin entzogen worden war, er hat ihn in Muskeln, Leber und Blut etwas niedriger gefunden als bei Kontrolltieren.

Jedoch haben alle diese Versuche einer eingehenden Kritik nicht standgehalten⁴. Die verwendeten analytischen Methoden waren keineswegs wirklich quantitative Bestimmungsverfahren, sie ergeben bei Organen keine vergleichbaren Resultate. Schwund von Kohlehydraten muß das Verhältnis von C : N in den Organen gleichfalls verändern (nur das Fett war vor der Analyse entfernt worden). Die Zahl der Kontrolltiere war durchweg viel zu gering. Die mit benzoesaurem Na gefütterten Katzen UMBERS enthielten nach den mitgeteilten Zahlen *mehr* Glykokoll als das (einzige) normale Kontrolltier; eine Glykokollverarmung durch Entzug dieser Aminosäure hat also nicht stattgefunden. Nach den Untersuchungen von ABDERHALDEN und HIRSCH enthalten Tiere, denen durch Benzoesäure viel Glykokoll entzogen worden ist, in ihren Geweben immer noch ebensoviel Glykokoll wie normale Vergleichstiere⁵. Aber selbst wenn einwandfrei festgestellt wäre, daß z. B. Hungertiere, im ganzen analysiert, die einzelnen Eiweißbausteine in anderen relativen Mengen enthielten als normale Tiere, so wäre damit immer noch nicht eine echte „*Abartung*“ einzelner Eiweißkörper bewiesen. Es ist bekannt, daß die Organe im Hunger in sehr verschiedenem Maße schwinden. Da die Eiweißkörper der einzelnen Organe verschieden zusammengesetzt sind, so wird dadurch allein der summarische Gehalt des Körpers an einzelnen Bausteinen eine Änderung erfahren können⁶.

Eher erlaubt schon die vergleichende Untersuchung des „Gesamteiweißes“ eines *einzelnen Organs* bei gesunden und kranken Tieren den Schluß auf eine

¹ KRAUS, F.: Zitiert auf Seite 754.

² BLUMENTHAL, F.: Dtsch. med. Wschr. **29**, 437 (1903). UMBER, F.: Berl. klin. Wschr. **40**, 885 (1903).

³ ORGLMEISTER: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **7**, 21 (1906).

⁴ Siehe E. ABDERHALDEN, P. BERGELL u. Th. DÖRFFINGHAUS: Hoppe-Seylers Z. **41**, 152 (1904).

⁵ ABDERHALDEN, E. u. HIRSCH: Hoppe-Seylers Z. **38**, 292 (1912).

⁶ Siehe auch F. KRAUS: Berl. klin. Wschr. **41**, 4 (1904).

Abartung des Eiweißes. WAKEMAN¹ hat festgestellt, daß bei der experimentellen Phosphorvergiftung die Menge der basischen Eiweißbausteine in der Leber abnimmt (siehe S. 688, 732). Für den Gehalt an Diaminosäuren in der normalen und in der Phosphorleber erhielt WAKEMAN folgende Werte (in Prozenten des Gesamt-N):

	Arginin	Lysin	Hystidin
Normale Leber	8,7—10,25	3,9 —5,5	2,1 —2,4
Phosphorleber	4,1—5,05	2,71—3,87	1,25—1,81

Aber auch dieser wichtige und analytisch-technisch einwandfreie Befund erlaubt noch nicht, ihn als ein beweisendes Beispiel für echte Eiweißabartung im ursprünglichen Sinne zu betrachten. Denn abgesehen davon, daß es sich hier nicht um echte eigentliche Lebensprozesse, sondern um Vorgänge in absterbenden autolysierenden Organen handelt, ist zu berücksichtigen, daß in der Leber eine ganze Reihe von verschiedenen Eiweißkörpern mit abweichender Zusammensetzung vorkommt. Wenn die basenreichen (etwa die der Kerne) früher der Lösung verfallen als die basenarmen (etwa die des Zelleibes und des Bindegewebes), so wird der Gehalt des Gesamtorgans an basischen Bestandteilen abnehmen müssen, auch wenn die Zusammensetzung der einzelnen Eiweißkörper völlig unverändert bleibt. Endlich ist es auch möglich, daß das Gesamtorgan deshalb basenärmer gefunden wird, weil die Diaminosäuren rascher weggeführt werden, während die Monoaminosäuren als solche länger in dem kranken Organe liegenbleiben. In anderen Fällen wieder kann das Neuauftreten von pathologischen Eiweißkörpern, z. B. von Amyloid, die chemische Zusammensetzung des Gesamtorgans ändern.

Der Nachweis einer wirklichen Eiweißabartung könnte erst dann als gelungen gelten, wenn ein bestimmter wohlcharakterisierter Eiweißkörper des Organismus, beispielsweise das Serumalbumin, unter krankhaften Bedingungen eine andere Zusammensetzung zeigen würde. Dieser Nachweis hat aber bisher noch niemals erbracht werden können. Augenscheinlich halten die Eiweißkörper des Organismus ihre Zusammensetzung mit großer Zähigkeit fest. Doch ist die Möglichkeit, daß trotzdem echte „Abartungen“ von Eiweißkörpern vorkommen, keineswegs in Abrede zu stellen.

C. Untere Stufe des Eiweißstoffwechsels (Aminosäurenstoffwechsel).

X. Synthese von Aminosäuren.

Das Problem der Eiweißsynthese im Organismus zerfällt grundsätzlich in zwei streng von einander zu trennende Teilprobleme: die Synthese des Eiweißes aus den „Bausteinen“ und die Synthese der „Bausteine“ selbst.

Das erste Teilproblem ist in einem früheren Abschnitt behandelt worden (S. oben S. 717). Es ist in dem Sinne gelöst, daß eine Eiweißsynthese aus Aminosäuren nicht nur möglich ist, sondern daß sie jedenfalls in großem Maßstabe fortwährend stattfindet. Es handelt sich um eine Anhydrosynthese, die ohne wesentlichen Energieverbrauch abläuft.

Das zweite Teilproblem, die *Synthese der „Bausteine“*, also der Aminosäuren, ist schwieriger. Es kommen hier qualitativ sehr verschiedenartige chemische

¹ WAKEMAN, A. J.: Hoppe-Seylers Z. **44**, 335 (1905).

Prozesse in Frage. Es handelt sich hier größtenteils um stark endothermische Prozesse, die mit bedeutender Energiebindung einhergehen müssen.

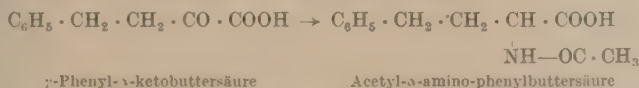
Die Betrachtung der Aminosäureformeln ergibt, daß dieses zweite Teilproblem wieder zwei grundsätzlich verschiedene Fragen in sich begreift. Alle „Bausteine“ – mit Ausnahme des Prolins und Oxyprolins – bestehen aus einem Kohlenstoffskelett (in das in einzelnen Fällen auch N-Atome eingebaut sind), an dem eine basische *Amino-Gruppe* hängt (oder auch zwei). Zur vollständigen Synthese einer Aminosäure wird also notwendig sein: 1. Die Synthese des Kohlenstoffkerns und 2. die Angliederung der basischen Aminogruppe. Dieser zweite Vorgang, die *Aminierung*, wäre bei allen Aminosäuren prinzipiell derselbe (nur bei der zweiten NH_2 -Gruppe des Lysins und Arginins etwas verschieden). Der erstgenannte Vorgang, die *Synthese des Kohlenstoffskelettes*, muß dagegen – bei der großen Verschiedenheit der einzelnen Aminosäuren – in jedem Fall ein anderer sein und daher auch für jeden Fall besonders untersucht werden.

Synthese von Aminosäuren aus dem Kohlenstoffskelett und NH_3
(*Aminierung*).

Die basische Aminogruppe ist in den Aminosäuren sehr fest gebunden. In vitro gelingt es nicht, die NH_2 -Gruppe direkt in eine Fettsäure einzuführen. Es galt lange Zeit als fast ausgeschlossen, daß der tierische Organismus instande sein könnte, eine derartig feste Bindung zu schaffen. Diese Synthese schien dem beispiellosen synthetischen Vermögen der Pflanze vorbehalten zu sein. Nur die Möglichkeit einer Synthese des Glykokolls wurde erwogen.

Um so überraschender war es, als im Jahre 1920 das Vorkommen dieser Synthese im Tierkörper durch KNOOP¹ einwandfrei nachgewiesen wurde.

Das Studium der Abbauprozesse hatte hier den Weg gewiesen. Durch Untersuchungen bei der Alkaptonurie und an körperfremden Aminosäuren war O. NEUBAUER zu dem Schlusse gekommen, daß der typische Abbau der Aminosäuren ein oxydativer ist und über die α -Ketonsäuren als Zwischenprodukte führt (s. S. 782). KNOOP legte sich nun die Frage vor, ob etwa diese Ketonsäuren, deren große Reaktionsfähigkeit bekannt war, instande wären, im Körper Stickstoff anzulagern. Der Versuch bestätigte die Erwartung. Verfütterte γ -Phenyl- α -Ketobuttersäure wurde vom Hund als γ -Phenyl- α -aminobuttersäure ausgeschieden, und zwar in Form ihrer Acetylverbindung

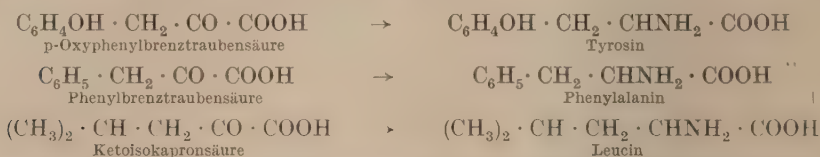


Weitere Prüfung ergab, daß auch die entsprechende Alkoholsäure, die γ -Phenyl- α -oxybuttersäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$ dieselbe Acetylaminosäure lieferte, jedoch in geringerer Menge.

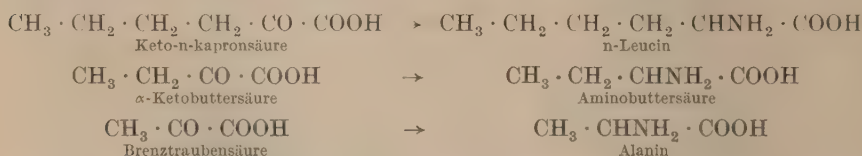
Wenn es sich hier auch um eine Aminosäure handelte, die im Eiweißmolekül nicht vorkommt, so war doch durch diese Entdeckung die Fähigkeit des tierischen Organismus zur Synthese von Aminosäuren aus einem gegebenen N-freien Kohlenstoffskelett grundsätzlich festgelegt. Ein Nachweis der Synthese der natürlichen Aminosäuren auf dem von KNOOP eingeschlagenen Wege war von vornherein ausgeschlossen; denn wenn diese nach Zufuhr der entsprechenden Ketonsäuren auch entstanden, so konnten sie nicht wie die körperfremden in den Urin übertreten, sondern mußten zur Eiweißsynthese verwendet werden oder der Zersetzung anheimfallen.

¹ KNOOP: Hoppe-Seylers Z. **67**, 389 (1910).

EMBDEN und seinen Schülern¹ gelang es aber bald nachher, an einem anderen Objekt, der künstlich durchströmten Hundeleber, die Synthese auch für die im Eiweiß vorkommenden Aminosäuren nachzuweisen. Nach Zusatz von α -Ketosäuren, auch von α -Alkoholsäuren (in Form ihrer Ammoniaksalze), gelang es die entsprechenden Aminosäuren zu gewinnen, z. B.



Auch die Umbildung von Leucinsäure $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$ in Leucin wurde wahrscheinlich gemacht.



Alanin bildete sich ferner auch aus zugesetzter Milchsäure $\text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$ in glykogenhaltiger Leber, auch ohne jeden Zusatz, indem hier die zur Synthese notwendige Milchsäure offenbar vom Glykogen geliefert wurde. Zum Unterschiede von den Versuchen KNOOPS mit körperfremden Stoffen waren hier immer die Aminosäuren selbst nachweisbar, nicht ihre Acetylprodukte. Immer entstanden die aktiven, dem Körper eigentümlichen Formen.

Später haben DAKIN und DUDLEY² die Synthese einer körperfremden Aminosäure aus ihrer Ketonsäure in der durchbluteten Leber nachgewiesen, indem sie aus zugesetzter Phenylglyoxyssäure Phenylaminoessigsäure erhielten.

Nach diesen Ergebnissen muß der *Übergang von Ketonsäuren in Aminosäuren* im Organismus als völlig gesichert angesehen werden. Es handelt sich dabei um eine *reduktive Aminierung*. Der Vorgang ist der Bildung der Ketonsäuren aus den Aminosäuren beim Abbau gerade entgegengesetzt; es liegt offenbar ein *umkehrbarer Prozeß* vor: $\text{R} - \text{CHNH}_2 - \text{COOH} + \text{O} \rightleftharpoons \text{R} - \text{CO} - \text{COOH} + \text{NH}_3$. Die ebenfalls festgestellte Umwandlung der Alkoholsäuren in Aminosäuren erfolgt wahrscheinlich nicht direkt, sondern auf dem Wege über die Ketonsäuren. Denn die Ausbeuten waren immer erheblich geringer als bei Verwendung der Ketonsäuren. In vitro gelingt die Anlagerung nur mit den Ketonsäuren (s. unten). Auch beim Abbau treten die Alkoholsäuren wahrscheinlich nur als sekundäre Produkte auf (s. S. 782, Abbau der Aminosäuren).

Die Synthese von *Diaminosäuren* durch Aminierung ihrer Ketonsäuren ist bis jetzt noch nicht untersucht worden. Es wäre möglich, daß hier besondere Verhältnisse vorliegen; besonders bezüglich der zweiten, nicht in α -Stellung befindlichen NH_2 -Gruppe. Auch die Synthese des Anfangsgliedes der Aminosäurenreihe, des *Glykokolls*, durch Aminierung der Glyoxyssäure steht noch aus. (S. auch S. 767 Glykokollsynthese im Tierkörper.)

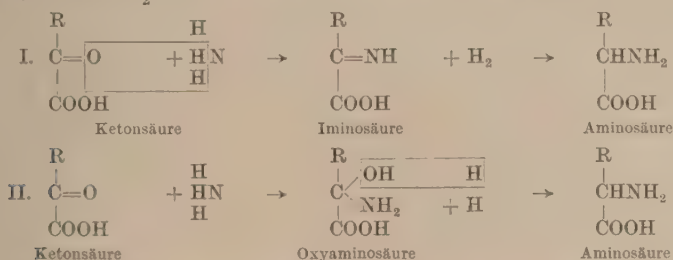
Später ist es KNOOP gelungen, die Synthese der Aminosäuren aus den Ketonsäuren *in vitro* nachzuahmen. Er erhielt beim Schütteln von Ketonsäuren in wässriger oder alkoholischer Ammoniaklösung bei Gegenwart von Palladium-

¹ EMBDEN, G. u. E. SCHMITZ: Biochem. Z. **29**, 423 (1910); **38**, 393 (1912). KONDO, K.: Ebenda **38**, 407 (1912). — FELLNER, H.: Ebenda **38**, 414 (1912).

² DAKIN, H. D. u. H. W. DUDLEY: J. of biol. Chem. **18**, 29 (1914).

schwarz die entsprechenden Aminosäuren in guter Ausbeute (bis zu 66%). Die Reaktion gelang mit 7 verschiedenen Ketonsäuren: Ketobuttersäure (Reaktionsprodukt: Aminobuttersäure), Trimethylbrenztraubensäure (R.-P.: Pseudoleucin); Oxalessigsäure (R. P.: Asparaginsäure); Ketoglutarsäure (R. P.: Glutaminsäure); Phenylglyoxyssäure (R. P.: Phenylaminoessigsäure); Phenylbrenztraubensäure (R. Pr.: Phenylalanin); Phenyl α -Ketobuttersäure (R. P.: Phenyl- α -Aminobuttersäure). β - und γ -Ketonsäuren lieferten sehr viel weniger, zum Teil gar keine Aminosäuren. Die Bildung von Diaminosäuren wurde nicht geprüft. In Fällen, in denen die Entstehung der Aminosäure auf Schwierigkeiten stieß, entstand statt ihrer die Alkoholsäure.

Die Reproduktion der biologischen Aminosäuresynthese in vitro bot Gelegenheit, den *Chemismus* dieser Reaktion näher aufzuklären. Bei der Bildung der Aminosäure aus der Ketonsäure finden zwei Veränderungen im Molekül statt: Eintritt von Ammoniak und Reduktion. Der Eintritt des Ammoniaks ist jedenfalls der primäre Vorgang, da die Synthese mit Oxysäuren in vitro nicht gelang. Dieser Eintritt des NH_3 kann in doppelter Weise gedacht werden: entweder unter Austritt von einem Molekül Wasser, wobei die Iminosäure entstehen würde (I), oder ohne Wasseraustritt unter Bildung der Oxyaminosäure (II). In der zweiten Phase des Prozesses würde dann die Reduktion erfolgen: im Falle I durch Hydrierung der Doppelbindung $\text{C} = \text{N}$, im Falle II durch Ersatz von OH durch H unter Bildung von 1 Mol. H_2O .



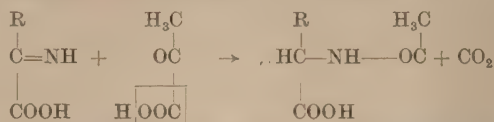
KNOOP und OESTERLIN¹ stellten nun fest, daß die Synthese in vitro ebenso wie mit Ammoniak auch mit Methylamin gelingt (wobei monomethylierte Aminosäuren entstehen), nicht aber mit Dimethylamin. Das ist nur verständlich, wenn die Reaktion *auf dem Wege I* erfolgt; beim disubstituierten Ammoniak ist natürlich Austritt eines Mol. H_2O nicht mehr möglich. Danach ist also die *Iminosäure*, nicht die Oxyaminosäure, als *Zwischenprodukt* zu betrachten. Man wird annehmen dürfen, daß im lebenden Organismus die Reaktion in gleicher Weise verläuft.

Wie erklärt sich nun aber die Bildung des *Acetylproduktes* der Aminosäure in den Versuchen mit körperfremden Ketonsäuren (Phenylketobuttersäure) am lebenden Tier? Ähnliche Acetylierungen von NH_2 -Gruppen körperfremder Substanzen sind auch sonst bekannt (s. dies. Bd. S. 996, FROMMERZ: Verhalten körperfremder Subst. im intermedi. Stoffw.). KNOOP² hat in quantitativ durchgeführten Versuchen festgestellt, daß die Acetylierung durch Eingabe von Brenztraubensäure $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$ gesteigert werden kann. Bei einem Hund, der unter Darreichung kleiner Mengen von Phenylaminobuttersäure eine annähernd konstante Menge Acetylprodukt ausschied, steigerte gleichzeitige Eingabe von Brenztraubensäure die Menge des Acetylproduktes um rund 50%. Essigsäure zeigte dagegen gar keine Wirkung. Acetessigsäure und Oxybuttersäure, die auch als Acetylierungsmittel in Betracht kommen, wurden aus äußeren Gründen nicht untersucht. Buttersäure, die als Vorstufe der Acetessigsäure zu gelten hat, ergab eine Steigerung um 18%. KNOOP stellt sich die Acetylierung

¹ KNOOP, F. u. H. OESTERLIN: Hoppe-Seylers Z. **148**, 294 (1925).

² KNOOP, F.: Biochem. Z. **127**, 200 (1922).

durch die Brenztraubensäure in Form einer gekoppelten Reaktion mit Aminosäure vor: die Brenztraubensäure erfährt dabei unter CO_2 -Austritt eine Oxydation zu Essigsäure, während die Iminosäure gleichzeitig zur Aminosäure reduziert wird.



Die Entstehung der Iminosäure wäre verschieden zu denken. In den Fällen, in welchen die Acetylierung nach Zufuhr von Aminosäuren beobachtet wird, z. B. nach Phenylketobuttersäure beim lebenden Hund oder nach Zusatz von Phenylaminoessigsäure zur durchbluteten Leber¹, wird man eine direkte Oxydation der Aminosäure zur Iminosäure annehmen können. Wo die Acetylierung nach Zufuhr von Ketonensäure beobachtet wird, wird sie durch einfaches Zusammentreten mit NH_3 im Sinne der oben gegebenen Umsetzung I, erste Phase, gebildet werden. — Die Brenztraubensäure steht dem Organismus vermutlich immer in großer Menge zur Verfügung, da sie wahrscheinlich aus Kohlehydraten gebildet werden kann (direkt oder indirekt über Milchsäure), ferner aus bestimmten Aminosäuren (s. S. 845 Abbau der N-freien Reste). KNOOP ist geradezu geneigt, in der Abfängung der sehr stark sauren Brenztraubensäure (sie ist fast 10mal so stark sauer wie die Milchsäure) eine wichtige Funktion der Aminosäuren im normalen intermediären Stoffwechsel zu sehen. Doch darf man nicht vergessen, daß die Acetylierung bisher ausschließlich bei körperfremden Aminosäuren beobachtet wurde. Bei der Synthese der körpereigenen Aminosäuren in den Versuchen EMBDENS entstanden immer nur die *freien* Aminosäuren; auch sind Aminosäuren, die im normalen und im pathologischen Harn gefunden werden, immer als solche, nicht als Acetylverbindungen zugegen. Deshalb ist die Verbindung der körperfremden Aminosäuren mit Brenztraubensäure wahrscheinlich den anderen „Paarungen“ zur Seite zu setzen, denen körperfremde Substanzen im Organismus so häufig unterliegen (Glykuronsäurepaarung usw.), und die Acetylverbindungen wären dann *nicht* als physiologische intermediäre Produkte bei der Aminosäuresynthese aufzufassen.

Die Bildung der Aminosäuren aus den Ketonensäuren ist als echte reduktive Synthese ein *endothermischer Prozeß*; doch ist die gebundene Energiemenge relativ gering. KNOOP und OESTERLIN² führen als Beispiel an, daß die Bildung des Alanins aus Brenztraubensäure und NH_3 nur 16,4 Cal pro Molekül erfordert, weniger also, als die Reduktion der Brenztraubensäure zu Milchsäure brauchen würde (45 Cal). Damit wird auch verständlich, warum die Aminosäurebildung gegenüber der einfachen Reduktion bevorzugt ist (s. auch S. 833, Abbau des Alanins).

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß der tierische Organismus zweifellos imstande ist, Aminosäuren aus entsprechendem N-freiem Material, in erster Linie aus den Ketonensäuren, synthetisch zu bilden. Eine andere Frage ist es, ob diese Synthese unter physiologischen Verhältnissen in erheblichem Maßstabe stattfindet. Von dem benötigten Ausgangsmaterial ist das NH_3 wohl immer in genügender Menge verfügbar. Die zur Synthese nötigen Ketonensäuren entstehen, wie weiter unten auszuführen sein wird, wahrscheinlich als reguläres Produkt beim *Abbau* der Aminosäuren. Wenn eine solche Ketonensäure nicht sofort weiter abgebaut wird, so könnte sie sehr wohl durch die beschriebene reduktive Aminierung wieder in die Aminosäure zurückverwandelt werden. Aber wir wissen gar nichts darüber, wieweit und unter welchen Bedingungen dieser Vorgang tatsächlich stattfindet. Es ist wohl möglich, daß bei mangelhafter Eiweißzufuhr und gleichzeitiger Gegenwart von Ammoniak oder ammoniakliefernden Substanzen dieser Vorgang begünstigt ist. Die weiter unten zu besprechende „eiweißsparende“ Wirkung der Zufuhr von Ammoniaksalzen oder von Harnstoff könnte damit ihre Erklärung finden. Über die mögliche Produktion von Kohlenstoffskelleten aus andersartigem Material s. unten S. 761.

¹ NEUBAUER, O. u. O. WARBURG: Hoppe-Seylers Z. **70**, 1 (1910).

² KNOOP, F. u. H. OESTERLIN: Zitiert auf S. 759.

Wenn durch die Aminierung der entsprechenden Ketonsäuren wirklich sämtliche Aminosäuren des Eiweißes im Körper aufgebaut werden können, dann müßte es möglich sein, lebensnotwendige Aminosäuren, wie z. B. Tryptophan, durch die entsprechenden Ketonsäuren + Ammoniak zu ersetzen, ja den Organismus überhaupt statt mit Zufuhr eines Gemisches von Aminosäuren mit einem Gemische von Ketonsäuren (evtl. auch Alkoholsäuren) und einer anorganischen N-Quelle zu erhalten. Einzelne derartige Versuche sind ausgeführt worden. ABDERHALDEN¹ gelang es nicht, Phenylalanin und Tyrosin in Ernährungsversuchen an Ratten durch die entsprechenden Ketonsäuren (Phenylbrenztraubensäure und p-Oxyphenylbrenztraubensäure) zu ersetzen. Der Widerspruch dieser Ergebnisse zu den Befunden EMBDENS in der überlebenden Leber ist noch nicht aufgeklärt. Weitere Versuche mit Ketonsäuren bei Erhaltungs- und Wachstums-experimenten (s. S. 769) liegen derzeit noch nicht vor, aber zwei Versuche mit Alkoholsäuren. MCGINTY, LEWIS und MARVEL² konnten in Rattenversuchen das zum Wachstum notwendige Lysin nicht durch α -Oxy- ϵ -aminocaprinsäure, $\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$ ersetzen. Ein positives Ergebnis erzielten auf der anderen Seite COX und ROSE³: nach ihnen ist Imidazolmilchsäure, $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$ imstande, das Histidin in Wachstumsversuchen zu vertreten.

Für eine Aminosäuresynthese, zum mindesten im Sinne einer Aminierung vorhandener N-freier Reste, scheinen auch die Versuche zu sprechen, die eine *Eiweißsynthese* aus eingeführten *Ammoniumsalzen* oder aus *Harnstoff* beweisen sollten. Solche Versuche sind zuerst von VOLTZ beim Hund unternommen worden. Später wurden sie beim Hund, beim Schwein und beim Menschen namentlich von GRAFE, von ABDERHALDEN und ihren Mitarbeitern durchgeführt. Im Rahmen dieses Kapitels kann auf diese ausgedehnten Untersuchungen nicht weiter eingegangen werden. Sie haben zwar den Nachweis einer beträchtlichen N-Retention erbracht, die ursprüngliche Annahme einer Synthese von Eiweiß aus Ammoniak bzw. aus Harnstoff ist aber nicht mehr haltbar, seitdem GRAFES Schüler GESSLER⁴ gezeigt hat, daß der N-Retention keine Retention von S entspricht. Etwas anders liegen die Verhältnisse vielleicht bei den Wiederkäuern, bei denen starke N-Retention, Fleischansatz und Milchproduktion nach Fütterung von Ammonsalzen oder von Harnstoff beobachtet wurde (VOLTZ, KELLNER, MORGEN u. a.). Freilich sind auch diese Ergebnisse bestritten worden (SCHEUNERT). Aber auch für den Fall, daß sie zu Recht bestehen, beweisen sie nichts für einen synthetischen Aufbau von Aminosäuren im Stoffwechsel der Tiere selbst. Nach der einleuchtenden Annahme von ZUNTZ⁵ wäre vielmehr an eine synthetische Tätigkeit der Magendarmbakterien zu denken.

Produktion der Kohlenstoffskelette der Aminosäuren.

Da nach dem oben Ausgeführten angenommen werden darf, daß die Synthese der Aminosäuren durch reduktive Aminierung der entsprechenden Ketonsäure grundsätzlich ohne besondere Schwierigkeit möglich ist, so reduziert sich die Frage nach der *Gesamtsynthese der Aminosäuren* (und damit auch des Eiweißes) im Organismus auf das Problem der Synthese des aus C, H, und O (bei gewissen Aminosäuren auch aus N und S) bestehenden *Restes*, und zwar in Form der entsprechenden Ketonsäuren. Dieses Problem der Synthese der Aminosäureskelette ist deshalb so verwickelt, weil es — bei der großen Mannigfaltigkeit ihres Aufbaues — für jede einzelne Aminosäure besonders behandelt werden muß. Daß der Organismus nicht die Kohlenstoffskelette *sämtlicher* Aminosäuren aufzubauen vermag, geht daraus hervor, daß Zufuhr von Eiweiß oder Aminosäuren zur Erhaltung des Bestandes notwendig ist. Da die Aminierung anscheinend keine Schwierigkeit

¹ ABDERHALDEN, E.: Hoppe-Seylers Z. **96**, 1 (1915).

² MCGINTY, H. B. LEWIS u. C. S. MARVEL: J. of biol. Chem. **62**, 75 (1924).

³ COX, G. J. u. W. C. ROSE: J. of biol. Chem. **68**, 781 (1926).

⁴ GESSLER, H.: Hoppe-Seylers Z. **109**, 280 (1920).

⁵ ZUNTZ, N.: Arch. Anat. u. Physiol. **1898**, 267.

bietet, muß das an der Unmöglichkeit liegen, die C-Skelette aller oder einzelner Aminosäuren aufzubauen.

Eine Produktion von Aminosäurenskeletten im Körper muß durchaus nicht immer auf dem Wege einer echten *Synthese* erfolgen. Als Material kommen andere Aminosäuren, Fette und Kohlehydrate in Betracht. Aus ihnen können N-freie Reste von Aminosäuren auch durch einfachen *Abbau* hervorgehen. So gut wie sichergestellt ist das für den Fall des *Alanins*. Alaninbildung findet in der künstlich durchbluteten glykogenhaltigen Leber ohne jeden weiteren Zusatz statt (s. oben S. 758), offenbar auf Kosten des Glykogens. Auch das C-Gerüst des *Glykokolls* könnte sehr wohl durch einfachen Abbau von Kohlehydraten oder von Fetten gebildet werden, obzwar ein sicherer Beweis hierfür noch nicht vorliegt (s. S. 767). Dieselbe Möglichkeit besteht prinzipiell auch bei allen anderen aliphatischen Aminosäuren. Es ist bedeutsam, daß sie alle (mit Ausnahme der wenig wichtigen Diaminotrioxydodekansäure) keine längeren als 6zählige C-Ketten besitzen, wie sie im Traubenzucker gegeben sind, so daß ihre Bildung aus Kohlenhydraten ohne echte C-C-Synthese denkbar ist; außerdem stehen noch die viel längeren Fettsäureketten zur Verfügung. Bei der Entstehung von Aminosäuren aus anderen Aminosäuren kommen neben echten synthetischen Vorgängen ebenfalls reine Abbauprozesse in Betracht. Auch die direkte Umwandlung einer Aminosäure in eine andere ohne Verlust der Aminogruppe („Umbau von Aminosäuren“) liegt im Bereiche der Möglichkeit. Jedenfalls ist es nicht angängig, bei der Neuproduktion von Aminosäuren oder von Aminosäurenskeletten im Körper allgemein von einer Aminosäuresynthese zu sprechen.

Eine Entscheidung der Frage, welche Aminosäuren, resp. welche Aminosäurenskelette der Organismus zu produzieren vermag, ist nur in wenigen besonders günstig gelagerten Einzelfällen auf direktem Wege möglich. So z. B. in dem schon erwähnten Fall der Bildung von Alanin aus Kohlehydrat in der überlebenden Leber. Ferner ist der direkte Nachweis geführt worden beim Glykokoll.

Neubildung von Glykokoll (Hippursäuresynthese¹).

Glykokoll ist im Körpereiweiß nur in recht geringer Menge enthalten¹. Nach MAGNUS-LEVY² enthält das Körpereiweiß durchschnittlich etwa 4,7% seines N in Form von Glykokoll, nach ABDERHALDEN, GIGON und STRAUSS¹ nur ca. 3% (2,33 bis 3,34%); es wird auch mit der Nahrung nur in beschränkter Menge zugeführt (besonders bei Milchnahrung nur 1–3% des Gesamt-N); und doch kann es bei Zufuhr zahlreicher körperfremder Substanzen vom Organismus in außerordentlich großen Mengen zu Paarungszwecken zur Verfügung gestellt werden.

Die meisten Untersuchungen sind mit der Glykokollpaarung eingeführter Benzoesäure (zu Hippursäure) ausgeführt worden. Bei reichlicher Zufuhr von Benzoesäure können bei Kaninchen bis zu 27,8, ja 64,3% des gesamten Harn-N als Hippursäure vorhanden sein³, bei Ziegen 38,4%, bei saugenden Kälbern 24,8%³.

Beim Menschen ist von LEWINSKI⁴ als Maximum 34,7% des Gesamt-N des Harns als Hippursäure gefunden worden, von SHIPLE und SHERWIN⁴ 37%, also

¹ Siehe auch dies. Bd. FROMHERZ: Verh. körperfremder Subst. im intermed. Stoffw.

² WIECHOWSKI, W.: Hofmeisters Beitr. **7**, 204 (1906). — MAGNUS-LEVY, A.: Biochem. Z. **6**, 523 (1907). — EPSTEIN u. BOOKMANN: J. of biol. Chem. **10**, 353 (1911); **13**, 117 (1912); **17**, 455 (1914). — ABDERHALDEN, E., GIGON u. STRAUSS: Hoppe-Seylers Z. **51**, 311 (1907).

³ MAGNUS-LEVY: Zitiert unter ². — WIECHOWSKI: Zitiert unter ². — RINGER: J. of biol. Chem. **10**, 327 (1911).

⁴ LEWINSKI: Arch. f. exper. Path. **58**, 397 (1908). — SHIPLE u. SHERWIN: J. amer. chem. Soc. **44**, 618 (1922). — BRUGSCH, TH.: Zbl. Stoffwechs. krkh. 1907 — Z. exper. Path. u. Ther. **5**, 731 (1908/09). — TSUCHIYA: Ebenda S. 737.

auch hier weit mehr als dem Glykokollgehalt des zersetzten Eiweißes entspricht. Die früher von BRUGSCH¹ vertretene Ansicht, die Hippursäureproduktion des Menschen lasse sich aus dem Glykokollgehalte des zersetzten Proteins erklären, kann nach diesen Feststellungen und nach späteren Beobachtungen seines Mitarbeiters TSUCHIYA¹ nicht mehr aufrecht erhalten werden. Es wäre noch der Einwand möglich, daß die Gesamt-N-Ausscheidung kein Maß für die Größe der wirklichen Eiweißzersetzung ist (s. S. 675 u. 719), und daß der Organismus aus seinem Bestande Glykokoll zur Hippursäuresynthese beisteuern könnte, wobei es zu einer „Abartung“ des Eiweißes kommen würde. Aber dieser Einwand erledigt sich dadurch, daß ABDERHALDEN und HIRSCH² gezeigt haben, daß der Körper durch große Benzoesäuregaben in seinem Glykokollbestand nicht abnimmt (s. oben S. 755). Auch verarmt das Blut nicht an dem (relativ glykokollreichen) Globulin³.

Daraus muß mit Sicherheit auf eine *Neubildung von Glykokoll* geschlossen werden. Dieser Schluß wird weiter durch die völlige Entbehrlichkeit der Glykokollzufuhr für die Erhaltung und das Wachstum des Körpers bestätigt (s. S. 770).

Aus welchem Material und auf welchem Wege werden diese großen Glykokollmengen nach reichlicher Benzoesäurezufuhr gebildet? Eine ganze Reihe von Möglichkeiten sind erörtert worden:

1. Zunächst könnten Beziehungen zur *Glykocholsäure* und zur *Glykodesoxycholsäure* der normalen Galle bestehen. ZIMMERMANN⁴ hat eine Patientin beobachtet, bei der die Galle durch eine Fistel völlig nach außen abgeleitet wurde, und die nach Einnahme von Sidonal (die im Sidonal enthaltene Chinasäure geht im Organismus in Benzoesäure über) keine Spur von Hippursäure im Harn ausschied. Erst als die Gallenfistel wieder geschlossen war, wurde der Harn nach Sidonalgebrauch hippursäurehaltig. ZIMMERMANN ist danach der Meinung, das zur Hippursäurebildung notwendige Glykokoll entstamme der Glykocholsäure der Galle. Der Befund konnte jedoch von späteren Untersuchern weder am Tier¹ noch beim Menschen² bestätigt werden. Aber selbst wenn er zurechtbestehen würde, so wäre die Frage nach der Quelle des Glykokolls nur verschoben; es wäre noch zu erklären, woher das Glykokoll der Glykocholsäure stammt.

2. Man hat an die *Purinkörper* als Muttersubstanz des Glykokolls gedacht. Das Allantoin, das bei den meisten Säugetieren als Abbauprodukt der Harnsäure gebildet wird, kann chemisch als ein Glykokollderivat aufgefaßt werden. WIENER⁶ glaubte eine Steigerung des Hippursäurebildungsvermögens durch Harnsäurezufuhr erzielt zu haben. Bei krankhaften Störungen des Harnsäurestoffwechsels (Gicht, Leukämie usw.) wurde zuerst das Auftreten von Glykokoll im Harn beobachtet; nach Injektion von Harnsäure bei Gichtkranken und Gesunden Vermehrung des Harnglykokolls (s. oben S. 694). Aber alle diese Indizien für eine Beziehung der Harnsäure zum Glykokoll haben bei weiterer Verfolgung zu negativen Resultaten geführt. Nach dem heutigen Stande des Wissens sind Harnsäure resp. Allantoin als Endprodukte des Stoffwechsels aufzufassen, die als Muttersubstanzen zur Bildung anderer Substanzen nicht mehr in Betracht kommen.

¹ BRUGSCH, Th.: Zitiert auf S. 762.

² ABDERHALDEN, E. u. HIRSCH: Hoppe-Seylers Z. **38**, 292 (1912).

³ DELPRAT, G. D. u. G. H. WHIPPLE: J. of biol. Chem. **49**, 229 (1921).

⁴ ZIMMERMANN, O.: Zbl. inn. Med. **22**, 528 (1901). — ROSENBERG, S.: Ebenda S. 696.

— LEWIS: J. of biol. Chem. **46**, 73 (1921).

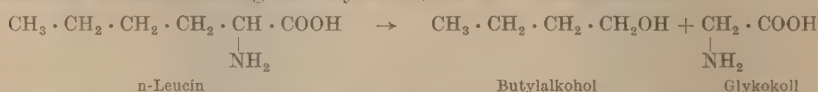
⁵ SNAPPER, J.: Klin. Wschr. **3**, 55 (1924).

⁶ WIENER, H.: Arch. f. exper. Path. **42**, 375 (1899).

3. In erster Linie ist selbstverständlich an das *Eiweiß* als Quelle des Glykokolls zu denken, und zwar abgesehen von der in ihm vorgebildeten geringen Glykokollmenge. Im Laufe der Zeit hat man sich verschiedene Vorstellungen gemacht, wie diese Aminosäure aus Eiweiß gebildet werden könnte.

a) HOFMEISTER hat darauf hingewiesen, daß man das Proteinmolekül als eine Kette von Glykokollresten mit daranhängenden Seitenketten betrachten könne. Er hat dabei auch ausgeführt, daß sich in einfacher Weise das starke Glykokollbildungsvermögen des Körpers erklären würde, wenn man einen nicht hydrolytischen Abbau dieser Kette annehmen würde; durch Wegoxydation der Seitenketten würde ein Polypeptid entstehen, das nur aus Glykokollresten bestünde und bei hydrolytischer Aufspaltung in einzelne Glykokollmoleküle zerfallen würde (s. oben S. 735). — Wenn es nun auch ausgeschlossen erscheint, daß der Abbau des Eiweißes im Körper allgemein in dieser Weise verläuft, so ist es doch nicht ganz abzulehnen, daß einzelne Eiweißbruchstücke unter besonderen Verhältnissen, etwa bei gesteigertem Glykokollbedarf, dieser besonderen Art des Abbaues verfallen könnten.

b) Näher lag es, daß die normalen hydrolytischen Eiweißspaltprodukte, die verschiedenen Aminosäuren, beim Abbau in Glykokoll umgewandelt werden können. Eine solche Umwandlung hat man sich in verschiedener Weise vorgestellt. ABDERHALDEN¹ dachte an eine Spaltung zwischen α - und β -Kohlenstoffatom mit direkter Bildung von Glykokoll, also z. B. bei n-Leucin:



Eine solche Annahme steht aber ganz außerhalb dessen, was sonst über den Abbau von Aminosäuren bekannt ist; für den Abbau der aromatischen Aminosäuren ist sie völlig auszuschließen, weil aus ihnen dabei unverbrennliche Benzoesäure bzw. p-Oxybenzoesäure entstehen würde.

Die Frage nach dem Übergang in Glykokoll muß für jede einzelne Aminosäure gesondert gestellt werden. Man hat sie dadurch zu entscheiden gesucht, daß man ermittelte, ob Zufuhr der einzelnen Aminosäuren das Hippursäurebildungsvermögen des Organismus steigert. ABDERHALDEN und STRAUSS haben beim Schwein durch *Alanin* eine geringe Steigerung der Hippursäurebildung erreicht². Mit *Leucin* hatte seinerzeit WIENER³ ein positives Resultat erzielt. Demgegenüber haben R. COHN³ sowie EPSTEIN und BOOKMAN³ von Leucingaben keine Vermehrung der Hippursäure gesehen. Neuere ausgedehnte Versuche mit Zufuhr von Aminosäuren (Alanin, Isovalin, Leucin, n-Leucin, Cystein, Asparaginsäure) lieferten GRIFFITH und LEWIS⁴ ein völlig negatives Resultat. Nur Glykokoll selbst wirkte stark steigend (ebenso beim Menschen).

KNOOP⁵ hat darauf aufmerksam gemacht, daß eine Glykokollbildung aus bestimmten, bisher noch nicht geprüften Aminosäuren nach strukturellen Erwägungen doch recht wahrscheinlich sei. Die *Glutaminsäure* könne man sowohl als Fettsäure wie als Aminosäure betrachten. Wird sie beim Abbau im Organismus als Aminosäure behandelt, so ist die Bildung von Bernsteinsäure zu erwarten:

¹ ABDERHALDEN, E.: Lehrbuch d. physiol. Chem., 5. Aufl., 1. Teil, 1923, 615.

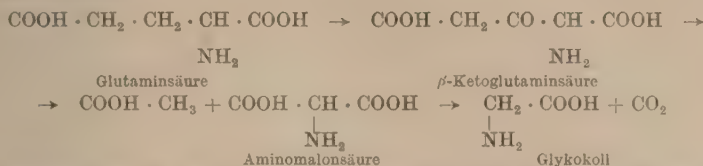
² ABDERHALDEN, E. u. H. STRAUSS: Hoppe-Seylers Z. 91, 81 (1914).

³ WIENER, H.: Arch. f. exper. Path. 40, 313 (1898). — COHN, R.: Arch. f. exper. Path. 48, 177 (1902). — WIENER, H.: Prag. med. Wschr. 26, Nr 50/51 (1901); 27, Nr 24 (1902). — COHN, R.: Ebenda 27, 269 (1902). EPSTEIN, A. A. u. S. BOOKMAN: J. of biol. Chem. 13, 117 (1912).

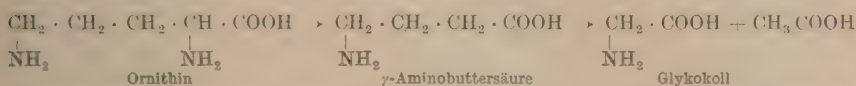
⁴ GRIFFITH, G. W. u. H. B. LEWIS: J. of biol. Chem. 51, 1 (1923).

⁵ KNOOP, F.: Hoppe-Seylers Z. 89, 151 (1914).

erleidet sie aber das Schicksal einer Fettsäure, so würde durch Oxydation in β -Stellung zunächst β -Ketoglutaminsäure entstehen, die durch Essigsäureabspaltung in Aminomalonsäure und weiter durch CO_2 -Abspaltung in Glykokoll übergehen könnte:



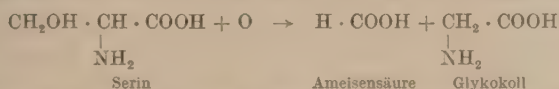
Auch *Ornithin* könnte über γ -Aminobuttersäure leicht in Glykokoll übergehen:



Ferner verweist KNOOP auf die β -Oxyaminosäuren, speziell auf das *Serin* als mögliche Glykokollquellen. Er konnte wie schon früher DAKIN zeigen, daß das körperfremde Phenylserin, ebenfalls ein β -Oxy- α -aminofettsäure, im Organismus nicht wie eine einfache Aminosäure in die um ein C-Atom ärmere Fettsäure übergeht (das wäre im vorliegenden Falle die Mandelsäure), sondern in die um 2-C-Atome ärmere Säure, die Benzoesäure. KNOOP nimmt an, daß in diesem Falle Glykokoll abgespalten worden ist:



Überträgt man diese Reaktion auf das Serin, so ergibt sich folgende Abbauweise:



In gleicher Weise ließe sich dieser Abbau auf β -Hydroxyglutaminsäure und vielleicht auch auf Oxyprolin übertragen. Nach KNOOP mag vielleicht auch ein Teil des *Cysteins*, das ja dem Serin analog gebaut ist, auf diesem Wege Glykokoll liefern. Bei Anerkennung aller dieser Möglichkeiten muß aber betont werden, daß die angeführten Ideen KNOOPS über die Muttersubstanzen des Glykokolls rein hypothetisch und durch keine positiven Versuche gestützt sind. Im Gegenteil: HAAS¹ konnte durch Verfütterung von Glutaminsäure und von Aminomalonsäure

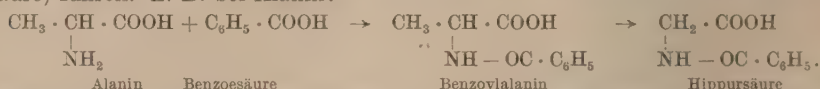
diese erwies sich dabei als toxisch — keine Steigerung der Hippursäurebildung erzielen; ebensowenig GRIFFITH und LEWIS mit Cystein.

c) Eine sehr ansprechende Vorstellung über den Chemismus der biologischen Hippursäurebildung aus Aminosäuren und Benzoesäure hat MAGNUS-LEVY² zur Diskussion gestellt. Gegen die bisher besprochenen Ableitungen des Glykokolls aus anderen Aminosäuren läßt sich folgendes Bedenken erheben: es ist unwahrscheinlich, daß die offenbar reaktionsfähigste Gruppe der Aminosäuren, die NH_2 -Gruppe, im Körper unangegriffen bleibt, während an anderer Stelle des Moleküls ein Abbauprozess einsetzt. MAGNUS-LEVY hat nun den Gedanken geäußert, daß die eingeführte Benzoesäure sich direkt mit den verschiedenen unveränderten Aminosäuren paart; in den so gebildeten Benzoylaminosäuren ist die

¹ HAAS: Biochem. Z. **76**, 76 (1916). — GRIFFITH u. LEWIS: Zitiert auf S. 764.

² MAGNUS-LEVY, A.: Biochem. Z. **6**, 523, 541 (1907).

NH₂-Gruppe festgelegt und dadurch geschützt. Nun kann der Abbau an einer anderen Stelle einsetzen und zur Entstehung von Benzoylglykokoll (Hippursäure) führen. Z. B. bei Alanin:



Nach dieser Vorstellung würde also bei der Hippursäurebildung aus anderen Aminosäuren intermediär gar kein freies Glykokoll entstehen. Sie erinnert an die Hypothese E. FISCHERS über das Zustandekommen der Glykuronsäurepaarung, welche ebenfalls eine Bindung des eingeführten Paarlings an ein physiologisches Zwischenprodukt — Glucose — annimmt, worauf infolge Festlegung der reaktionsfähigen Aldehydgruppe eine abnorme Oxydation des Glucosemoleküls zu Glykuronsäure ermöglicht ist. MAGNUS-LEVY ist aber selbst zu einer Ablehnung seiner Arbeitshypothese gekommen; denn er stellte fest, daß verabreichte benzoylierte Aminosäuren (untersucht wurden die von Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Serin, Ornithin, Asparaginsäure, Glutaminsäure) *nicht* in Hippursäure übergehen, sondern unverändert zur Ausscheidung kommen. Nur das Benzoylprodukt einer unbekannten, aus der Leucinfraction stammenden Aminosäure aus tryptischem Verdauungsgemisch steigerte die Hippursäureausscheidung. (EPSTEIN und BOOKMAN¹ haben abweichend von MAGNUS-LEVY nach Zulage von Benzoylleucin mehr Hippursäure im Harn gefunden als am Vergleichstag.) Wie die benzoylierten, so werden nach SHIPLE und SHERWIN² auch die phenacetylierten Aminosäuren unverändert wieder ausgeschieden, so daß auch für die Glykokolllieferung zur Bildung der Phenacetursäure die intermediäre Bildung von acylierten Aminosäuren abzulehnen ist.

So hat keine der verschiedenen Hypothesen, wie aus Eiweiß, resp. aus Aminosäuren Glykokoll entstehen könnte, sich beweisen lassen.

Entscheidende Bedeutung haben wohl die Versuche mit Zufuhr von (glykokollfreien resp. glykokollarmen) *Eiweißkörpern*. Weder CSONKA³ noch GRIFFITH und LEWIS³ konnten durch Darreichung von solchen Proteinen (Casein, Edestin, Eiereiweiß, Erdnußmehl) das Hippursäurebildungsvermögen steigern. Das gelang nur mit solchen Eiweißkörpern, die reichlich vorgebildetes Glykokoll als Baustein enthielten (Gelatine, Elastin). Nach diesen Ergebnissen und nach den damit übereinstimmenden negativen Resultaten der Aminosäureverfütterungen wird man *eine direkte Bildung von Glykokoll* — außer aus vorgebildetem Glykokoll — *aus Eiweiß ablehnen müssen*: jedenfalls die Bildung aus *exogenem Eiweiß*. Damit soll nicht gesagt sein, daß das Eiweiß an der Produktion von Glykokoll unbeteiligt ist. Im Gegenteil: der *Stickstoff* des neugebildeten Glykokolls kann mangels genügender anderer Quellen nur aus den Eiweißsubstanzen stammen. Neuere Untersuchungen haben auch im Gegensatz zu älteren von RINGER⁴ ergeben, daß mit dem Auftreten der Hippursäure im Harn die Menge des *Harnstoffs* absolut und relativ abnimmt⁵. Das trifft wenigstens dann zu, wenn man die Benzoesäurezufuhr, um Giftwirkungen zu vermeiden, in mäßigen Grenzen hält. Das bietet eine Bestätigung dafür, daß der N des neugebildeten Glykokolls

¹ EPSTEIN u. S. BOOKMAN: J. of biol. Chem. **13**, 117 (1912).

² SHIPLE, G. J. u. C. P. SHERWIN: J. of biol. Chem. **53**, 463 (1922).

³ CSONKA, F. A.: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **21**, 169 (1924). — Siehe auch J. of biol. Chem. **60**, 545 (1924). — GRIFFITH, W. H. u. H. B. LEWIS: Ebenda **51**, 697 (1923).

⁴ RINGER: J. of biol. Chem. **10**, 327 (1911). — Siehe auch G. D. DELPART u. G. H. WHIPPLE: J. of biol. Chem. **49**, 229 (1921). — BIGSAMI: Kongreßzbl. inn. Med. **38**, 51 (1925).

⁵ McCOLLUM u. HOAGLAND: J. of biol. Chem. **16**, 299 (1913/14). — LEWIS: Ebenda **17**, 503 (1914). — CSONKA, F. A.: Zitiert unter ³. — SHIPLE, G. J. u. C. P. SHERWIN: J. amer. chem. Soc. **44**, 618 (1922). — SWANSON, W. W.: J. of biol. Chem. **62**, 565 (1924/25).

aus dem normalerweise abgebauten Eiweiß stammt. Der N-freie Rest aber muß wohl aus anderen Muttersubstanzen hervorgehen.

4. Es bleibt also nur die Möglichkeit einer *synthetischen Bildung* von Glykokoll übrig. Als wirklich synthetische Leistung ist dabei zunächst nur die Bildung von Glykokoll aus einem N-haltigen und einem N-freien Anteil zu werten. Daß solche Synthesen, also einfache Aminierungen vom Organismus geleistet werden können, ist ausführlich erörtert worden (S. 757). Als N-Material kommt wohl in erster Linie Ammoniak oder ein Ammoniakderivat in Frage, das nach dem Gesagten aus dem Eiweißabbau abzuleiten ist. Welches der N-freie Anteil ist, aus welchem Material und auf welchem Wege er gebildet wird, ist noch ungewiß. Keineswegs kann ohne weiteres behauptet werden, daß auch er auf synthetischem Weg entsteht; es kann sich ebensogut um ein reines Abbauprodukt handeln. Daß er aus Eiweiß, resp. aus den N-freien Resten der Aminosäuren entsteht, ist unwahrscheinlich. Dagegen spricht das oben erwähnte Fehlen einer Förderung der Hippursäurebildung durch Zulagen von Eiweiß oder Aminosäuren. Man wird also auf N-freie Muttersubstanzen zurückgreifen müssen; nach den Mengenverhältnissen kommen nur Kohlehydrate und Fette, resp. ihre Abbauprodukte in Frage.

Einige Beobachtungen scheinen zugunsten der *Kohlehydrate* zu sprechen. So die Angabe von LEWIN¹, daß Glucose die Ausscheidung von Hippursäure vermehrt; sie ist neuerdings von WIDMARK und JENSEN-CARLEN¹ bestätigt worden. Diese beiden Autoren machten ferner die sehr wichtige Beobachtung, daß der Mensch beim Weglassen der Kohlehydrate aus der Kost keine Hippursäure mehr bildet. — Nach den Protokollen CSOKAS² ist beim Schwein das Hippursäurebildungsvermögen bei Stärkefütterung größer als im Hungerzustand. GRIFFITH und LEWIS³ haben andererseits die Glykokollsynthese durch Zuckerzufuhr nicht steigern können.

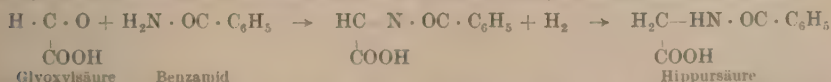
Es ist möglich, daß es sich bei der Bildung von Glykokoll aus Zucker um eine umkehrbare Reaktion handelt, oder vielmehr um eine Kette von solchen⁴. Daß Glykokoll im Organismus in Glucose übergehen kann, wird ziemlich allgemein angenommen (s. S. 844). Als Zwischenprodukte kämen vielleicht Aminoaldehyd und Glykolaldehyd in Frage:



Als *unmittelbare Vorstufe* des Glykokolls bei seiner Bildung aus N-freiem Material kommt auf Grund der besprochenen Arbeiten von KNOOP und EMBDEN (s. S. 758) vor allem auch die *Glyoxylsäure* in Betracht.



FRIEDEMANN und TACHAU⁵ machen darauf aufmerksam, daß Glyoxylsäure auch ohne intermediär freies Glykokoll zu bilden, direkt mit Benzoesäure und Ammoniak (resp. mit Benzamid) zusammentreten und so Hippursäure liefern könnte:



¹ LEWIN: Z. klin. Med. **47**, 371 (1901). WIDMARK, E. u. K. JENSEN-CARLEN: C. r. Soc. Biol. **90**, 1185 (1924).

² CSOKA: Zitiert auf S. 766.

³ GRIFFITH u. LEWIS: Zitiert auf S. 764.

⁴ MAGNET-LEVY, A.: Oppenheimers Handb. d. Biochemie, 1. Aufl., IV, 1., 354 (1911). — GREENWALD, J.: J. of biol. Chem. **35**, 461 (1918).

⁵ FRIEDMANN, E. u. H. TACHAU: Biochem. Z. **35**, 88 (1911).

Versuche RINGERS¹ und SASSA¹, durch Zufuhr von Glyoxylsäure die Bildung der Hippursäure zu steigern, haben jedoch negative Ergebnisse gehabt. Versuche mit Zufuhr von viel Glyoxylsäure scheitern an der Giftwirkung dieser Substanz.

Negativ verliefen auch Experimente mit der entsprechenden Alkoholsäure, der Glykolsäure $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{COOH}$ und mit Glykolaldehyd $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CHO}$. R. COHN² hat versucht, die Bildung von Glykokoll aus Essigsäure zu erweisen. Doch sind seine Versuche, wie MAGNUS-LEVY hervorhebt, nicht beweiskräftig.

Zusammenfassung: Der Organismus vermag zum Zweck der Hippursäurebildung Glykokoll in großem Umfange zu produzieren. Diese Neubildung erfolgt im wesentlichen durch Synthese aus einem N-haltigen Anteil, der aus Eiweiß stammt, und einem N-freien Anteil, der vermutlich aus Kohlehydrat (oder Fett) hervorgehen dürfte. Seine Natur und seine Entstehungsweise sind noch unbekannt.

Es liegt kein Grund für die Annahme vor, daß die großen vom Körper unter der Einwirkung von Benzoesäure gelieferten Glykokollmengen auch unter normalen Bedingungen im intermediären Stoffwechsel gebildet werden.

Ähnliche Gründe wie für eine Produktion von Glykokoll sprechen auch für eine Neubildung von Glutamin, resp. Glutaminsäure im Organismus³. THIERFELDER und SHERWIN haben gefunden, daß der Mensch im Gegensatz zu den Versuchstieren eingeführte Phenyllessigsäure nicht mit Glykokoll paart, sondern mit Glutamin; im Harn erscheint Phenacetylglutamin. Die Paarung erfolgt offenbar direkt mit Glutamin, nicht etwa mit Glutaminsäure; denn eingegebene Phenacetylglutaminsäure wird im Körper nicht in Phenacetylglutamin übergeführt, sondern erscheint unverändert im Harn (SHIPLE und SHERWIN). Nach SUZUKI und HASUI findet die Paarung auch im Hunger statt; nach SHERWIN, M. WOLF und W. WOLF auch bei glutaminsäurefreier Kost; d. h. das Glutamin kann aus dem Bestande des Körpers geliefert werden, und zwar geschieht das ohne Steigerung des Eiweißzerfalls. SHIPLE und SHERWIN fanden bei praktisch eiweißfreier und kalorisch mangelhafter Ernährung nach Eingabe von 10g Phenyllessigsäure ebenfalls keinen erhöhten Eiweißzerfall. Es wurden dabei 1,97g N als Glutamin-N ausgeschieden = 21% des Gesamt-N; davon wäre die Hälfte, also 10,5% Glutaminsäure-N, die andere Hälfte Amid-N. Der Harnstoff-N nahm dabei entsprechend ab (bis auf 28% des Gesamt-N). Es ist also N, der sonst als Harnstoff-N ausgeschieden wird, hier als Glutamin-N erschienen. Die tierischen Eiweißstoffe liefern bei der Hydrolyse etwa 10% Glutaminsäure, d. h. 6% ihres N ist Glutaminsäure-N. Danach wäre es nicht möglich, die ausgeschiedene Glutaminmenge aus der Glutaminsäure des zersetzten Eiweißes abzuleiten. Da eine direkte Entstehung aus anderen Aminosäuren kaum in Frage kommt, so schließen die Autoren hier ähnlich wie beim Glykokoll auf eine *synthetische Neubildung*. Diese Schlußfolgerung geht von der Annahme aus, daß die N-Ausscheidung ein quantitatives Maß des im Körper umgesetzten Eiweißes ist. Diese Annahme trifft aber wahrscheinlich nicht zu (s. S. 763). Wenn aber mehr Eiweiß zerfällt, als der Harn-N anzeigt, so könnte der ganze Phenacetylglutamin-N sich doch aus dem zersetzten Eiweiß ableiten; die übrigen beim Eiweißzerfall freiwerdenden Aminosäuren würden zum Teil wieder zum Eiweißaufbau verwendet werden, das freigewordene Glutamin aber ganz zur Paarung verwendet werden. Damit wäre die Annahme einer Synthese von Glutamin überflüssig. Jedoch müßten dann die Gewebe an diesem

¹ RINGER, H.: J. of biol. Chem. **10**, 327 (1911). SASSA, R.: Biochem. Z. **59**, 353 (1914).

² COHN, R.: Hoppe-Seylers Z. **17**, 310 (1893). Arch. f. exper. Path. **53**, 435 (1905).

MAGNUS-LEVY, A.: Biochem. Z. **6**, 523 (1907).

³ Näheres über die Glutaminpaarung s. dies. Bd. FROMHERZ: Verhalten körperfremder Subst. im intern. Stoffw.; dort auch Lit.

Baustein verarmen. Ob das wirklich der Fall ist, läßt sich, da die Paarung nur beim Menschen erfolgt, nicht kontrollieren. —

J. H. CROWDLE und SHERWIN¹ haben in ähnlicher Weise die Ornithursäureausscheidung des Huhnes nach Darreichung von Benzoesäure herangezogen, um etwas über die Neubildung von *Ornithin* im Organismus zu erfahren. Sie fanden eine Zunahme der Paarung nach Eingabe von Arginin, was sich durch Arginasewirkung erklären läßt. Histidin und Prolin waren dagegen nur von geringem Einfluß; danach bieten diese Versuche keinen Beweis für eine Bildung von Ornithin, resp. Arginin aus Histidin (s. S. 772 u. 892).

Daß *Cystin* und *Cystein* im Organismus ineinander übergehen können, ist bei der leichten gegenseitigen Umwandelbarkeit beider Stoffe von vornherein zu erwarten. Diese Erwartung ist durch die Befunde von SHIPLE, ROSE und SHERWIN bestätigt worden².

Für die Entscheidung der Frage, ob der Organismus imstande ist, *Cystin*, resp. *Cystein* aufzubauen, hat man die Mercaptursäurepaarung herangezogen (s. S. 917, Mercaptursäure). Brombenzol verursacht, wie oben (S. 737) erwähnt, im Zustand des Eiweißminimums keine Mercaptursäurenbildung, offenbar weil unter diesen Umständen kein Cystein zur Verfügung steht. Führt man gleichzeitig Cystin zu, so tritt Mercaptursäure im Harn auf. MULDOON, SHIPLE und SHERWIN³ haben nun versucht, das Cystin in diesen Versuchen durch andere S-haltige Substanzen zu ersetzen (durch Natriumsulfat, Calciumsulfat, Taurin, Äthylmercaptan, Rhodanammonium). Das gelang nicht; auch dann nicht, wenn gleichzeitig reichlich N zugeführt wurde. Danach wäre der Organismus also nicht imstande, aus den genannten S-haltigen Stoffen Cystin aufzubauen.

Bei den meisten Aminosäuren ist die Frage, ob sie resp. ihre Kohlenstoffskette im Körper neugebildet werden können, nur auf *indirektem Wege* zu untersuchen. Einen solchen indirekten Weg bietet die *Ernährung mit „unvollkommenen“ Eiweißkörpern* oder mit Verdauungsgemischen, auf denen ein einzelner Eiweißbaustein künstlich entfernt worden ist, z. B. Tryptophan durch Hg-Fällung, Tyrosin durch Auskrystallisieren, Prolin durch Extraktion mit absolutem Alkohol, Lysin und Arginin durch Ag-Fällung. Gelingt es, Tiere mit einer solchen Nahrung als einziger Eiweißquelle auf ihrem Bestande zu erhalten oder gar bei jungen Tieren ungestörtes Wachstum zu erreichen, so ist erwiesen, daß der Körper die betreffende Aminosäure aus andersartigem Material selbst produzieren kann. Geht der Bestand — bei im übrigen ausreichender Ernährung — dagegen zurück, oder bleibt das normale Wachstum aus, so ist der entgegengesetzte Schluß erlaubt. Zur Kontrolle ist ein Vergleichsversuch mit Zusatz des betreffenden Bausteins erforderlich. Wenn sich ergibt, daß Zufuhr einer bestimmten Aminosäure zur Erhaltung des Bestandes nicht nötig ist, wohl aber zum Wachstum, so wird man annehmen dürfen, daß sie im Körper gebildet werden kann, aber nur in beschränktem Maße. — Bei größeren Tieren und beim Menschen bedient man sich am besten der Kontrolle der N-Bilanz. So hat KAUFFMANN⁴ festgestellt, daß die negative N-Bilanz, die sich bei Gelatineernährung einstellt, durch Zulage von Tyrosin, Tryptophan und Cystin erheblich verbessert werden kann. Daraus ergibt sich, daß der Organismus diese Aminosäuren nicht selbst bereiten kann. Zu umfassenden Versuchen eignen sich besonders kleinere Tiere, bei denen in der

¹ CROWDLE, J. H. u. CH. P. SHERWIN: J. of biol. Chem. **55**, 365 (1923).

² ROSE, A. R., G. S. SHIPLE u. C. P. SHERWIN: Amer. J. Physiol. **69**, 518 (1924).

³ MULDOON, J. A., G. J. SHIPLE u. C. P. SHERWIN: J. of biol. Chem. **59**, 675 (1924).

⁴ KAUFFMANN: Pflügers Arch. **109**, 440 (1905). — Siehe auch ESCHER: Vjschr. naturforsch. Ges. Zürich **1876**, 36.

Regel nur Körpergewicht und Längenwachstum kontrolliert werden (*Erhaltung- und Wachstums-Methode*¹). — Als Ergebnis zahlreicher derartiger Versuchsreihen, besonders von OSBORNE und MENDEL, HOPKINS und seinen Mitarbeitern, ABDERHALDEN und seinen Schülern, hat sich folgendes herausgestellt:

Zufuhr von *Glykokoll* ist völlig entbehrlich. Das glykokollfreie Casein als einziges Eiweiß der Nahrung reicht zur Erhaltung und auch zum Wachstum völlig aus². Besonders klar sind die Verhältnisse beim saugenden Tier, das bei reiner Milchnahrung Körpereiwweiß ansetzt. Milcheiweiß enthält nur etwa 0,1—0,3% Glykokoll; beim saugenden Kalb entstehen in bestimmten Perioden aus 100g Milcheiweiß, die also höchstens 0,3g Glykokoll enthalten, bis zu 78g Körpereiwweiß mit rund 3%, das ist 2,3g Glykokoll³. Damit findet das aus den Hippursäureversuchen erschlossene Produktionsvermögen des Körpers für diesen Stoff seine Bestätigung.

Auch für den Fall des *Alanins* wurden die positiven Resultate der direkten Methode (s. oben S. 762) bestätigt (ABDERHALDEN²).

Ebenso hat sich Zufuhr von *Oxyglutaminsäure* als nicht notwendig erwiesen (ABDERHALDEN²).

Valin und *Isoleucin* können wahrscheinlich ebenfalls im Körper gebildet werden. Denn *Zein*, das auch dieser Bausteine entbehrt (s. unten), wird vollwertig, wenn nur Tryptophan und Lysin zugesetzt werden.

Dagegen ist das *Tryptophan* ein typisches Beispiel eines *unentbehrlichen*, im Körper nicht herstellbaren Eiweißbausteins. Eiweißkörper, denen Tryptophan mangelt, sind unfähig, ein Tier zu erhalten. Das gilt vom *Leim*, dem allerdings auch andere Aminosäuren fehlen (Tyrosin, Valin, Isoleucin, Oxyglutaminsäure; Cystin nur in sehr geringer Menge vorhanden); wird zu Gelatine oder zu einem Gelatine-Verdauungsprodukt Tryptophan, Tyrosin und Cystin zugesetzt, so wird die Ernährung vollwertig⁴. Mit dem *Zein* aus Mais, dem Tryptophan, Lysin und Glykokoll, nach der neuesten Analyse DAKINS⁵ auch Valin, Isoleucin und Oxyprolin mangelt, und das nur wenig Arginin und Histidin enthält, konnten HOPKINS und WILLCOCK⁶ junge Mäuse nicht am Leben erhalten; die meisten gingen schon innerhalb der ersten 20 Tage zugrunde; wurde Tryptophan zugelegt, so starben in den ersten Tagen nur 20% der Tiere. OSBORNE und MENDEL⁶ konnten mit *Zein* junge Ratten nicht im Körpergleichgewicht erhalten; setzten sie 3% Tryptophan zu, so gelang das. Wachstum war aber auch so nicht zu erzielen (wegen des Lysinmangels). In ähnlicher Weise wie durch Tryptophan konnte *Zein* durch Zusatz des tryptophanhaltigen Lactalbumins ergänzt werden. Ähnlich verliefen Versuche an Ratten und an Hunden, in denen diese Tiere alle Aminosäuren des Caseins erhielten, mit Ausnahme des Tryptophans. Es treten dann starke N-Verluste ein; die Tiere halten sich sogar schlechter als Hungertiere⁶. ABDERHALDEN schließt daraus, daß das Tryptophan nicht nur als Baumaterial für das Zelleiweiß notwendig ist, sondern darüber hinaus noch andere Funktionen zu erfüllen hat.

¹ Zusammenfassende Darstellungen: TH. B. OSBORNE u. MENDEL: Hoppe-Seylers Z. **80**, 307 (1912). — CASPARI, W. u. E. STILLING, in Oppenheimers Handb. d. Biochemie, 2. Aufl., **8**, 702 (1925).

² OSBORNE u. MENDEL: Zitiert unter ¹. — ABDERHALDEN, E.: Pflügers Arch. **195**, 199 (1922).

³ MAGNUS-LEVY, A.: Biochem. Z. **6**, 522 (1907).

⁴ KAUFFMANN, M.: Pflügers Arch. **109**, 159 (1905).

⁵ DAKIN: Hoppe-Seylers Z. **130**, 159 (1923).

⁶ HOPKINS, F. G. u. E. G. WILLCOCK: J. of Physiol. **35**, 88 (1906). OSBORNE, TH. B., MENDEL u. E. L. FERRY: Hoppe-Seylers Z. **80**, 307 (1912). — OSBORNE, TH. B. u. L. MENDEL: J. of Biol. Chem. **13**, 233 (1912); **17**, 325 (1914); **18**, 1 (1914). — ABDERHALDEN, E.: Hoppe-Seylers Z. **51**, 348 (1908); **65**, 336 (1910). — ABDERHALDEN, E. u. D. MANOLIU: Ebenda **77**, 22 (1912); **83**, 444 (1913) — Pflügers Arch. **195**, 199 (1922).

Auch für Kaulquappen ist Tryptophan unentbehrlich¹. — SURE² unternahm den Versuch, das Tryptophan in der Nahrung junger Ratten durch Indol + Alanin zu ersetzen; es ist nicht überraschend, daß dieser Versuch, eine Tryptophansynthese im Organismus zu erzielen, nicht gelang. — Nach FÜRTH und LIEBEN³ beträgt der minimale Tryptophanbedarf der wachsenden Ratten 70–130 mg pro Tag und kg Körpergewicht; der des menschlichen Säuglings etwa die Hälfte; der des erwachsenen Menschen nur $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{6}$ dieser Menge.

Tyrosin und Phenylalanin müssen als nahe verwandte Stoffe miteinander besprochen werden. Aus den Versuchen ABDERHALDENS u. a.⁴ geht hervor, daß sie wahrscheinlich einander gegenseitig vertreten können. Dafür spricht auch der Versuch EMBDEN⁵, der den Übergang von Phenylalanin in Tyrosin in der überlebenden Hundeleber direkt nachweisen konnte. Einer von beiden Bausteinen muß aber in der Nahrung immer zugegen sein. Man muß daraus schließen, daß der Organismus die *Synthese des Benzolringes nicht auszuführen vermag*. Auch Versuche, Phenylalanin und Tyrosin durch die entsprechenden Ketonsäuren (Phenylbrenztraubensäure, p-Oxyphenylbrenztraubensäure) zu ersetzen, hatten negative Ergebnisse⁶, die zu den weiter oben (S. 758) besprochenen Synthesen von Tyrosin und Phenylalanin aus diesen Ketonsäuren in der überlebenden Leber (G. EMBDEN) in bisher noch unerklärtem Gegensatz stehen.

Cystin hat sich ebenfalls als unentbehrlicher Baustein erwiesen⁶. Deshalb ist zur Kompletierung von *Leim* neben Tryptophan auch Zusatz dieser Aminosäure nötig. — Die Mangelhaftigkeit des *Edestins* für die Ernährung junger Ratten beruht nach SURE⁷ auf dem gleichzeitigen ungenügenden Gehalt an Cystin und an Lysin. Auch in zahlreichen anderen Proteinen ist mangelhafter Cystingehalt der erste wachstumsbegrenzende Faktor; so in gewissen Pflanzenproteinen (Phaseolin der Bohne⁸, Vignin der Kuherbse⁸, Eiweiß der Georgia-Samthohne⁷), auch im Casein und nach manchen Autoren auch im Lactalbumin⁹. Zusatz von Cystin macht sie vollwertig, Phaseolin und Vignin erst nach dem Kochen.

Alle Versuche ergeben also übereinstimmend, daß der Körper nicht imstande ist, Cystin aufzubauen. Hier besteht volle Übereinstimmung mit dem Resultat der direkten Untersuchungsmethode (s. S. 769).

Man kann gegen diese Experimente allerdings den Einwand machen, daß in ihnen die Ernährung nicht nur cystinarm, sondern überhaupt S-arm war. Wenn der Organismus aber Cystin aufbauen soll, so müßte er auf jeden Fall Schwefel in genügender Menge zur Verfügung haben. Es wäre nicht ausgeschlossen, daß die Erhaltungs- und Wachstumsversuche zum Teil anders ausgefallen wären, wenn Schwefel in einer passenden Form zugeführt worden wäre. Einen Versuch

¹ KOLMER, W. u. F. SCHEMINSKY: Pflügers Arch. **193**, 93 (1921).

² SURE, B.: Amer. J. Physiol. **72**, 260 (1925).

³ FÜRTH, O. u. F. LIEBEN: Biochem. Z. **122**, 58 (1921); **132**, 325 (1922).

⁴ ABDERHALDEN, E.: Hoppe-Seylers Z. **96**, 1 (1915) — Pflügers Arch. **195**, 199 (1922).
LEWIS, H. B.: J. of biol. Chem. **31**, 363 (1920); **42**, 289 (1920). — JOHNS, C. O. u. A. J. FINKS: Ebenda **41**, 379 (1920). — SURE, B.: Ebenda **50**, 103 (1922).

⁵ EMBDEN, G.: Biochem. Z. **55**, 301 (1913).

⁶ ABDERHALDEN, E.: Hoppe-Seylers Z. **96**, 1 (1915) — Pflügers Arch. **195**, 199 (1922).
OSBORNE, TH. B. u. L. B. MENDEL: J. of biol. Chem. **20**, 351 (1915); **26**, 293 (1916). —
ACKROYD, A. u. F. G. HOPKINS: Biochem. J. **10**, 551 (1916). — LEWIS, H. B.: J. of biol. Chem. **31**, 363 (1917); **42**, 289 (1920).

⁷ SURE, B.: J. of biol. Chem. **50**, 103 (1922).

⁸ MCCOLLUM, SIMMONDS u. PITZ: J. of biol. Chem. **29**, 521 (1918). — JOHNS, C. O. u. A. J. FINKS: Ebenda **41**, 379 (1920). — FINKS, A. J., B. JONES u. C. O. JOHNS: Ebenda **52**, 403 (1922).

⁹ SURE, B.: J. of biol. Chem. **43**, 457 (1920). — Siehe auch TH. B. OSBORNE u. L. B. MENDEL: Ebenda **59**, 339 (1924).

in dieser Richtung hat MITCHELL¹ unternommen. Er fand, daß Cystin im Mäuseversuch durch *Taurin* vertreten werden kann. BEARD² kam jedoch in ähnlich angelegten Versuchen zu dem entgegengesetzten Ergebnis. Auch die oben (S. 769) besprochenen Experimente über Mercaptursäurebildung sprechen gegen die Bildung von Cystin aus Taurin im Tierkörper.

Die Angaben über das *Prolin* lauten verschieden. Nach ABDERHALDEN³ ist es „offenbar entbehrlich“. Er denkt an eine Bildung durch Umbau von Glutaminsäure. SURE³ hat dagegen mit *Edestin* als einzige Eiweißquelle bei jungen Albinoratten auch dann kein Wachstum erreicht, wenn er Cystin, Arginin und Lysin zusetzte. Erst wenn er noch 0,4% Prolin zulegte, gelang es. Nach SURE vermag der Organismus Prolin nicht einmal aus zugeführter Pyrrolidioncarbonsäure zu bilden.

Die *Asparaginsäure*³ gehört nach ABDERHALDEN zu den unersetzlichen Bausteinen.

Für die *Glutaminsäure* ist die Frage noch zweifelhaft.

Von den Diaminosäuren sind nach ABDERHALDEN *Arginin* und *Histidin*, wahrscheinlich auch das *Lysin*, unentbehrliche Nährstoffe, die der Körper nicht aufzubauen vermag. Nach Versuchen von ACKROYD und HOPKINS⁴, sowie von GEILING⁴ können Arginin und Histidin sich bei jungen Ratten gegenseitig vertreten. Bei Anwesenheit nur einer der beiden Basen sei Erhaltung und auch Wachstum möglich. Nach ROSE und seinen Mitarbeitern⁴ kann wohl Histidin das Arginin vertreten, aber nicht umgekehrt.

Rein theoretisch könnte man sich einen Aufbau des *Histidins* im Körper aus andersartigem Material wohl vorstellen. So die Synthese aus Zucker⁵; Zinkhydroxyd-Ammoniak führt Zucker in 4-Methylimidazol über. Kupferoxydammoniak gibt mit Glucose Imidazol-4-Carbonsäure. Noch leichter erscheint die Umwandlung von Glucosamin⁵ in Histidinderivate (s. S. 893 Abbau des Glucosamins). Purine, (Adenin, Guanin) und Kreatinin (die beide einen Imidazolring besitzen) sind nicht imstande, Histidin in den Wachstumsversuchen zu ersetzen⁶. Dagegen gelingt das mit dl- β -Imidazolmilchsäure⁶, das ist die dem Histidin entsprechende Alkoholsäure. Augenscheinlich handelt es sich hier um eine Aminierung im Sinne der Versuche von KNOOP und EMBDEN (s. oben S. 757). Die Ketonsäure wurde nicht geprüft; die β -Imidazolakrylsäure war ebenso wie eine Reihe anderer Imidazol-derivate unwirksam.

Zufuhr von *Lysin* ist nach den Versuchen von OSBORNE und MENDEL⁷ für das Wachstum notwendig, nicht aber für die Erhaltung; daraus darf man wohl schließen, daß es im Körper gebildet werden kann, aber nur in beschränkter Menge. Man könnte sich auch vorstellen, daß das beim Eiweißabbau freiwerdende Lysin immer wieder zum Aufbau verwendet werden kann, weil es sonst keine andere Funktion im Körper zu versehen hat. Die Versuche sind mit den lysinarmen Eiweißkörpern Gliadin, Hordein und Edestin ausgeführt worden, sowie mit Zein, dessen Tryptophanmangel durch Zulage dieses Bausteins ausgeglichen war. Nur

¹ MITCHELL, M. L.: Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci. **1**, 5 (1924).

² BEARD, H. H.: Amer. J. Physiol. **75**, 658 (1926).

³ ABDERHALDEN, E.: Lehrb. d. physiol. Chem., 5. Aufl., 1. Teil, S. 499. — SURE, B.: J. of biol. Chem. **59**, 577 (1924).

⁴ ACKROYD, H. u. F. G. HOPKINS: Biochemic. J. **10**, 551 (1916). — GEILING, E. M. K.: J. of biol. Chem. **31**, 173 (1917). — ROSE u. COX: Ebenda **61**, 747 (1924). — ROSE, W. C. u. K. G. COOK: Ebenda **64**, 325 (1925).

⁵ WINDAUS, A. u. F. KNOOP: Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 1166 (1905). — WINDAUS, A. u. A. ULLRICH: Hoppe-Seylers Z. **90**, 366 (1914).

⁶ COX, G. J. u. W. C. ROSE: J. of biol. Chem. **68**, 769, 781 (1926). S. Formeln S. 892.

⁷ OSBORNE u. MENDEL: Zitiert auf S. 770.

wenn man auch Lysin zusetzte, fand normales Wachstum statt. Statt Lysin kann natürlich auch ein zweiter, lysinhaltiger Eiweißkörper zugegeben werden. Das lysinarme Maisgluten hat sich beim Hühnchen nicht imstande gezeigt, das Wachstum zu unterhalten¹; das gelingt jedoch bei Zulage von Baumwollsaamenmehl. Auch für das Wachstum von Kaulquappen hat sich Lysin als notwendig erwiesen². — LEWIS und ROOT³ haben versucht, das Lysin durch nahe verwandte Substanzen zu ersetzen, durch nor-Leucin, (α -Aminocapronsäure), γ -Aminocapronsäure und durch α -Oxy- ϵ -Aminocapronsäure, jedoch ohne Erfolg. Die entsprechenden Ketonsäuren, die mehr Aussicht bieten dürften, sind noch nicht untersucht worden.

Die Fortführung der Wachstumsversuche mit unvollkommenen Eiweißkörpern hat neuerdings zum Teil zu Ergebnissen geführt, die noch nicht recht verständlich sind. So vermag nach SURE⁴ das Zein die Unvollkommenheit der Eiweißkörper aus Vicia Faba auszugleichen, ohne daß man diese Wirkung des Zeins einem seiner bekannten Bausteine zuschreiben könnte. SURE ist mit DAKIN der Meinung, daß dabei noch unbekannte unersetzbare Bausteine eine Rolle spielen.

Zusammenfassung: Der Organismus ist wohl imstande, einige Aminosäuren neu zu bilden, namentlich solche der aliphatischen Reihe, so das Glykokoll, das Alanin und die Oxyglutaminsäure. Eine ganze Reihe anderer Bausteine vermag er aber nicht herzustellen, so besonders die cyclischen Aminosäuren, das Cystin und die Diaminosäuren. Bei einigen Bausteinen, wie bei der Glutaminsäure, ist die Möglichkeit eines Aufbaues noch zweifelhaft.

Man hat der Meinung Ausdruck gegeben, daß dieses Ergebnis in Widerspruch stünde mit den Befunden KNOOPS und EMBDENS, die die grundsätzliche Fähigkeit des Organismus zur Produktion von Aminosäuren erwiesen zu haben glaubten. In Wirklichkeit besteht ein solcher Widerspruch nicht. Die Fähigkeit des Organismus, die Bausteine, wenigstens die Monoaminosäuren — insbesondere aus Ketonsäuren — durch Aminierung aufzubauen, kann nicht ernstlich bestritten werden. Schwierigkeiten bereitet dem Organismus aber vielfach die Produktion des N-freien Ausgangsmaterials. Was der Körper nicht leisten kann, ist offenbar vor allem der Aufbau der Ringe (die „Cyclopoiese“ [Osborne]); so der Aufbau des Benzolringes und des Indolringes; ferner der Einbau des Schwefels in eine 3-gliedrige Kette usw. In den Fällen, in welchen die Produktion des N-freien Kohlenstoffskelettes leicht möglich ist (beim Glykokoll, Alanin), gelingt auch der Aufbau der Aminosäure ohne Schwierigkeit.

Bemerkt sei an dieser Stelle, daß manche Autoren, so namentlich GOLDBERGER und TANNER, die Pellagra auf Ernährung mit unvollkommenen Eiweißkörpern zurückführen. Sollte sich diese Ansicht als richtig erweisen, so würde die Unfähigkeit des Organismus zur Produktion gewisser Eiweißbausteine die physiologische Grundlage für diese krankhafte Störung bilden.

XI. Abbau der Aminosäuren.

Daß die Aminosäuren, aus welchen die Eiweißkörper aufgebaut sind, im Organismus zu Harnstoff, Kohlensäure und Wasser verbrennen, ist seit langem bekannt. Diese Tatsache wurde zuerst bei denjenigen Aminosäuren festgestellt, die man auch zuerst als Bestandteile des Eiweißmolekuls entdeckt hatte, beim

¹ BECHNER, NOLLAU u. KASTEL: Amer. J. Physiol. **39**, 162 (1915).

² CHAMPY, CH. u. P. GLEY: C. r. Soc. Biol. **89**, 374 (1923).

³ LEWIS, H. B. u. L. E. ROOT: J. of biol. Chem. **43**, 79 (1920). — MCGINTY, D. A., H. B. LEWIS u. C. S. MARVEL: J. of biol. Chem. **62**, 75 (1924).

⁴ SURE, B.: J. of biol. Chem. **46**, 443 (1921).

Leucin, Tyrosin und Glykokoll. Sie hat sich dann im Laufe der Zeiten, als immer neue Aminosäuren als Eiweißbausteine aufgefunden wurden, durchaus bestätigt¹. Es ist gleichgültig, ob man die Aminosäuren per os, subcutan oder intravenös zuführt, immer erscheint der weitaus größte Teil ihres N als Harnstoff im Harn. Gewisse Einschränkungen dieser allgemeinen Regel liegen darin, daß kleine Bruchteile der zugeführten Aminosäuren der Zersetzung entgehen und unverändert in den Harn übertreten können (s. oben S. 680). In manchen Fällen, z. B. beim Tyrosin, zeigen sich nach Zufuhr großer Mengen auch Produkte unvollständigen Abbaues im Urin. Bei manchen Tieren erscheinen bestimmte Aminosäuren sogar zu einem großen Teile in unvollständig oxydierter Form im Harn, z. B. bei Hunden das Tryptophan als Kynurensäure. Bei Vögeln und Reptilien werden die Aminosäuren in der Hauptsache als Harnsäure ausgeschieden, die aber nicht als Produkt unvollkommener Verbrennung, sondern als sekundäres Umwandlungsprodukt primär gebildeten Harnstoffs anzusehen ist (s. S. 964, Nebenwege). Schließlich kann man nach enteraler Zufuhr von Aminosäuren oder von Eiweiß auch Substanzen im Harn finden, die als Endprodukte einer bakteriellen Zersetzung durch die Darmbakterien anzusprechen sind. Alle diese Einschränkungen ändern aber nichts wesentliches an der Tatsache der nahezu völligen Verbrennung der natürlichen Aminosäuren im normalen Organismus.

Der aus der Verbrennung hervorgegangene Harnstoff bewirkt nicht nur eine Vermehrung dieser Substanz im Harn, sondern schon vorher auch eine Steigerung im Blut (s. oben S. 712). Auch in künstlich durchströmten Organen hat sich die Harnstoffbildung aus Aminosäuren nachweisen lassen (s. S. 811, Harnstoffbildung).

Über den *Weg*, der bei der Verbrennung der Aminosäuren im Körper eingeschlagen wird, war man lange Zeit völlig im unklaren. Die Abbauprozesse verlaufen im Organismus offenbar sehr rasch; es kommt infolgedessen zu keiner Anhäufung der Zwischenprodukte, und so entziehen sich diese dem Nachweis durch die nicht genügend scharfen Methoden der Organanalyse. Infolgedessen haben Untersuchungen am unversehrten normalen Organismus fast keinerlei Aufklärungen gebracht. Wenn man sich trotzdem ein ungefähres Bild über die Vorgänge beim Abbau der Aminosäuren im Körper machen kann, so hat sich dieses fast ausschließlich aus Erfahrungen am *kranken* Organismus und aus Untersuchungen über das Schicksal körperfremder Substanzen ergeben. Auf keinem anderen Gebiete ist die Physiologie so sehr Schuldnerin der Pathologie und der Pharmakologie wie auf dem des Aminosäurenabbaus.

Unter krankhaften Bedingungen erscheinen im Urin eine ganze Reihe von Stoffen, deren chemische Zusammensetzung verrät, daß sie im Körper offenbar aus Aminosäuren entstanden sind. Es sei nur auf die Diamine, die p-Oxyphenylmilchsäure, das γ -Butyrobetain und die Homogentisinsäure verwiesen; weiter auf die verschiedenen Substanzen, die der EHRLICHschen Diazoreaktion zugrunde liegen, usw. In anderen Fällen geht die Abstammung pathologischer Harnbestandteile nicht ohne weiteres aus ihrer Konstitution hervor; aber die Abhängigkeit ihrer Ausscheidung von der Zufuhr von Eiweiß oder von einzelnen Aminosäuren erweist diese als Muttersubstanzen; die bekanntesten Beispiele bieten die Acetonkörper und die Glucose. Für die Erkenntnis der physiologischen Abbauvorgänge können solche Untersuchungen am kranken Objekt natürlich nur mit

¹ SCHULTZEN, O. u. M. NENCKI: Ber. dtsch. chem. Ges. **2**, 566 (1869) = Z. Biol. **8**, 124 (1872). NENCKI, M.: Ber. dtsch. chem. Ges. **5**, 124 (1872). KNIEREM, W. v.: Z. Biol. **10**, 263 (1874). — SALKOWSKI, E.: Hoppe-Seylers Z. **4**, 54, 100 (1880). — ARDERHALDEN, E. u. P. BERGELL: Hoppe-Seylers Z. **39**, 9 (1903). — SALASKIN, S. u. K. KOWALEWSKY: Ebenda **42**, 410 (1904). STOLTE: Hofmeisters Beitr. **5**, 74 (1904). REISS: Ebenda **8**, 332 (1906). — FRIEDMANN: Ebenda **11**, 150 (1908).

Vorsicht verwendet werden. Das gleiche gilt für die Übertragung des Verhaltens von körperfremden Substanzen¹.

Die bisherigen Erfahrungen führen zu der Erkenntnis, daß man nicht von einem einheitlichen Wege des Aminosäurenabbaues sprechen kann. Das ist zunächst schon in der großen Verschiedenheit der einzelnen Eiweißbausteine begründet. Aber auch dieselbe Aminosäure kann augenscheinlich bei ihrem Abbau recht verschiedene Wege einschlagen. So wird das Tyrosin wahrscheinlich zum größten Teil über Substanzen vom Hydrochinontypus abgebaut (2-5-Dioxyverbindungen); daneben aber auch über Stoffe der Brenzkatechinreihe (3-4-Dioxyverbindungen); bei diesem zweiten Weg gibt es wieder mehrere Seitenpfade, deren einer z. B. zum Adrenalin führen dürfte, ein zweiter zur Bildung von Indolderivaten (Melaninen). Welcher Weg beschritten wird, hängt von verschiedenen Bedingungen ab, in erster Linie wohl vom *Bedarf* des Organismus an bestimmten Umwandlungsprodukten (z. B. Adrenalin, Pigmente, Glucose). Die Aufgabe der Forschung muß es sein, alle die verschiedenen Wege aufzuspüren, die sich vielfach verschlingen und miteinander kommunizieren mögen. Es hat sich ergeben, daß diese Wege unter Umständen auch nach beiden Richtungen hin beschritten werden können, indem gewisse Prozesse umkehrbar sind. In vielen Fällen mag es sich dabei um Gleichgewichtsreaktionen handeln.

Vorwiegend aus Gründen möglicher Übersichtlichkeit der Darstellung soll im folgenden versucht werden, einen „*Hauptweg*“ des Aminosäurenabbaues darzulegen, auf dem die Hauptmenge der Aminosäuren abgebaut werden dürfte.

Dieser Versuch soll unternommen werden, trotzdem gewisse Tatsachen dafür sprechen zu scheinen, daß die Abbauvorgänge bei den einzelnen Aminosäuren von vornherein nicht identisch sind. So die Beobachtungen, daß die Aminosäuren bei ihrer Einführung in den Körper verschieden rasch angegriffen und in verschiedenem Maße ausgenützt werden (STOLTE u. a.), ferner das „kapriziöse“ Verhalten der einzelnen Aminosäuren bei der Cystinurie (s. diese). Eine verschiedene Geschwindigkeit bei der Zersetzung beweist freilich noch nicht einen qualitativen Unterschied des Abbauweges.

Die anderen davon abweichenden Bahnen sollen dann als „Nebenwege“ behandelt werden. Es ist aber wohl möglich, daß unter besonderen Verhältnissen, z. B. unter pathologischen Bedingungen, der Stoffwechsel zum überwiegenden Teil auf einem „Nebenweg“ abläuft.

1. Typischer Hauptweg des Aminosäurenabbaus. Desaminierung.

Schon die Natur der Endprodukte des Aminosäurenstoffwechsels – Harnstoff, Kohlensäure, Wasser – wies darauf hin, daß auf irgendeiner Stufe eine Trennung eines N-Anteiles von einem N-freien Rest eintreten muß. In gleichem Sinne sprach die frühzeitig erkannte Bildung von Zucker aus Eiweiß, nachdem man erkannt hatte, daß sie auf der Umwandlung bestimmter Aminosäuren in Glucose beruht. Diese Trennung des N von dem N-freien Rest muß frühzeitig stattfinden; das ergibt sich daraus, daß nach Verabreichung von Eiweiß der N in Form von Harnstoff innerhalb kurzer Zeit zur Ausscheidung kommt, während der zugehörige C zurückgehalten werden kann².

¹ NEUBAUER, O.: Abderhaldens Handb. d. biol. Untersuchungsmethoden, Abt. IV, T. 9, S. 583.

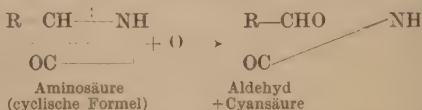
² BECKER: Studien über Respiration, 2. Abschn. 32, 39 (1855). – VOIT, C.: Physiologisch-chemische Untersuchungen 42, (1857). – PETTENKÖFER u. C. VOIT: Ann. Chem. 52, 361, 2. Suppl. (1862). – Weitere Lit. s. bei CH. G. L. WOLFE u. OESTERBERG: Biochem. Z. 40, 193 (1912).

Über den Modus der N-Abspaltung und die Art der auftretenden Zwischenprodukte konnte man sich lange Zeit keine begründete Vorstellung machen. Eine Annahme allerdings erschien von vornherein berechtigt: daß der Amino-N in der einfachsten, im Molekül vorgebildeten Form — als *Ammoniak* — abgespalten würde, nicht etwa in Verbindung mit einem Teile des Kohlenstoffskeletts. Für eine solche Auffassung des Desaminierungsprozesses spricht die große Menge von NH_3 , über die der Körper augenscheinlich verfügt, z. B. zu Neutralisierungszwecken; ferner die experimentell bewiesene Umwandelbarkeit des NH_3 zu dem physiologischen Endprodukt, dem Harnstoff; endlich das gelegentlich beobachtete Auftreten von N-freien Abkömmlingen der Aminosäuren, die noch das ganze unversehrte C-Skelett enthalten (Oxyphenylmilchsäure, Urocaninsäure, Derivate körperfremder Aminosäuren, s. unten¹).

Genauere Vorstellungen über die Art des Desaminierungsprozesses ergaben sich als Frucht der Arbeiten über den Abbau der einfachen Fettsäuren. KNOOP hatte durch systematische Untersuchungen an aromatischen Säuren das Grundgesetz für den Abbau der Fettsäuren im Organismus aufgefunden: sie werden so abgebaut, daß zunächst eine Oxydation am β -Kohlenstoffatom eintritt, darauf eine Abspaltung von 2 Kohlenstoffatomen unter Bildung der um 2 C-Atome ärmeren Fettsäure (s. Kap. über Fettabbau). Dieses Gesetz fand seine volle Bestätigung in Untersuchungen über die Bildung der sog. Acetonkörper aus den gewöhnlichen aliphatischen Fettsäuren, wie sie von BAER und BLUM im Diabetes, von EMBDEN und seinen Mitarbeitern an der isolierten durchströmten Hundeleber durchgeführt wurden. Alle Fettsäuren mit einer unverzweigten geradzahligen Kette von C-Atomen (n-Decansäure, n-Octylsäure, n-Capronsäure, n-Buttersäure) lieferten Acetonkörper, die ungeradzahligen (n-Nonylsäure, n-Heptylsäure, n-Valeriansäure) dagegen nicht. Dieses Verhalten war nur bei Annahme einer paarweisen Abspaltung von C-Atomen verständlich; denn hierbei müssen alle Fettsäuren mit einer geraden Anzahl von C-Atomen schließlich in Buttersäure übergehen, die augenscheinlich die unmittelbare Vorstufe der Acetonkörper (Oxybuttersäure, Acetessigsäure) ist. Die Säuren mit einer ungeraden Anzahl von C-Atomen dagegen können auf dem Wege paarweisen Abbaues von C-Atomen keine Buttersäure, somit auch keine Acetonkörper liefern.

Bei Fettsäuren mit einer *verzweigten C-Kette* muß angenommen werden, daß die Seitenkette zunächst abgespalten wird (dabei scheint an dem C-Atom der Verzweigungsstelle eine OH-Gruppe aufzutreten); sodann unterliegen sie ebenfalls dem Gesetz der β -Oxydation².

¹ Damit soll die Möglichkeit, daß der Amino-N u. U. doch auch in anderer Form als in der von NH_3 abgespalten werden könnte, nicht durchaus in Abrede gestellt werden. FEARON [Physiologic. Rev. 6, 399 (1926)] vertritt die Ansicht, der N werde als *Cyansäure* abgespalten, wobei der um ein C-Atom verkürzte Rest der Aminosäure als Aldehyd zurückbleibe



Die abgespaltene Cyansäure könnte sofort zur Harnstoffbildung Verwendung finden (s. S. 815 Harnstoffbildung); andererseits könnte sie bei Bedarf (Gegenwart von Säuren) leicht NH_3 bilden. Gegen die allgemeine Gültigkeit dieser Abbauphase sprechen die unten für die Ketonsäurebildung angegebenen Gründe; besonders das erwähnte Vorkommen N-freier Aminosäureabkömmlinge mit intaktem C-Skelett. — Eine Abspaltung von *Glykokoll* aus manchen Aminosäuren ist unwahrscheinlich (s. oben S. 764). — Über die Frage einer intermediären Bildung von *Uraminosäuren* s. unten, Nebenwege, S. 964.

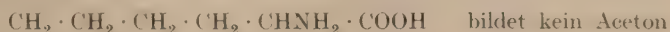
² BAER, J. u. L. BLUM: Arch. f. exper. Path. 55, 89 (1906); 56, 92 (1906).

Die Untersuchungen über die Acetonkörperbildung wurden sodann weiter auf die Aminosäuren ausgedehnt. Die Versuche der EMBDENschen Schule¹ an überlebenden Hundelebern führten zu dem Ergebnis, daß die α -Aminosäuren sich nicht etwa so verhielten, wie die ihnen entsprechenden Fettsäuren, sondern wie die um ein C-Atom ärmeren Fettsäuren. Das zeigen folgende Beispiele:

n-Caprinsäure



n-Leucin = Amino-n-caprinsäure



n-Valeriansäure



Iso-Caprinsäure



Leucin = Amino-iso-Caprinsäure



Iso-valeriansäure



Valin = Amino-iso-valeriansäure



Iso-Buttersäure



Auf Grund dieser Befunde kamen EMBDEN, SALOMON und SCHMIDT zu dem Schlusse, daß die Aminosäuren unter Abspaltung des Carboxyl-Kohlenstoffs in die um ein C-Atom ärmere Fettsäure umgewandelt werden.

Untersuchungen über die Beeinflussung der Acetonkörperausscheidung nach Aminosäurenzufuhr am gesunden kohlehydratfrei ernährten Menschen und am diabetischen Organismus ergaben eine volle Bestätigung (L. BORCHARDT und F. LANGE, J. BAER und L. BLUM).

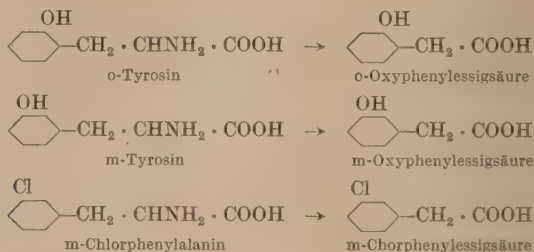
Der Schluß auf den Abbaumodus der Aminosäuren wurde dadurch bekräftigt, daß die Schicksalsgemeinschaft zwischen Aminosäure und der um ein C-Atom ärmeren Fettsäure sich in der Regel auch auf die Zuckerbildung erstreckt.

Eine weitere wesentliche Stütze ergaben die Erfahrungen über das Schicksal körperfremder Aminosäuren im Organismus. Die beim Abbau der körpereigenen Aminosäuren entstehenden Fettsäuren werden als intermediäre Produkte weiter verändert und entziehen sich dadurch dem direkten Nachweis; die Fettsäuren, die aus körperfremden Aminosäuren – besonders aus cyclischen Aminosäuren – entstehen, sind oft nicht weiter angreifbar und können dann unverändert in den Urin übertreten. Als Beispiele lassen sich anführen: Nach Eingabe von o-Tyrosin erscheint im Harn o-Oxyphenyllessigsäure²; nach m-Tyrosin: m-Oxyphenyl-

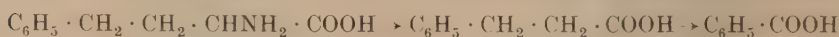
¹ EMBDEN, G. u. Mitarbeiter: Zitate s. unter Bildung von Acetonkörpern aus Aminosäuren S. 849.

² BLUM, L.: Arch. f. exper. Path. 59, 273 (1908).

essigsäure¹; nach m- und p-Chlorphenylalanin: m- resp p-Chlorphenylessigsäure^{1, 2}, usf.



Die Phenyl- α -aminobuttersäure liefert im Organismus des Hundes z.T. Benzoesäure (Hippursäure)³; das erklärt sich in einfacher Weise durch intermediäre Bildung von Phenylpropionsäure, die nach der β -Oxydationsregel in Benzoesäure übergeht.



Einen weiteren Beweisgrund bietet die Alkaptonurie (s. S. 851); die Homogentinsäure, die bei dieser Stoffwechselanomalie als Umwandlungsprodukt von Tyrosin und Phenylalanin im Harn erscheint, trägt an Stelle der dreigliedrigen Alaninseitenkette einen Essigsäurerest; allerdings unterscheidet sie sich von beiden Muttersubstanzen auch durch Veränderungen am Ring.



Nach all diesen mit ganz verschiedenen Methoden gewonnenen übereinstimmenden Resultaten muß die Lehre von dem Übergang der Aminosäuren in die um ein C ärmere Fettsäure als gesichert angenommen werden. WIELAND und BERGEL⁴ haben gezeigt, daß diese Art des Abbaues sich auch in vitro nachahmen läßt, und zwar durch katalytische Autooxydation der Aminosäuren mit Adsorptionskohle oder Palladiumschwarz bei 38°: die um 1 C ärmere Fettsäure entsteht dabei neben dem entsprechenden Aldehyd.

Die aufgestellte Regel gilt anscheinend uneingeschränkt für die aliphatischen Aminosäuren und für körperfremde cyclische Aminosäuren. Dagegen erleidet sie gewisse Ausnahmen oder wenigstens Modifikationen bei den natürlichen cyclischen Bausteinen (Tyrosin, Phenylalanin, Tryptophan, Histidin). Hier sind die um ein C ärmeren Fettsäuren (Oxyphenylessigsäure usw.) nicht mehr völlig verbrennlich und können daher nicht als normale Zwischenprodukte des Hauptabbaues in Betracht kommen. Die genauere Untersuchung hat gelehrt, daß hier vor der Verkürzung der Seitenkette Veränderungen am Ring eintreten müssen, die ihn zur Aufspaltung vorbereiten. Diese Veränderungen sind zum Teil bekannt: so bestehen sie beim Tyrosin und Phenylalanin in der Hydroxylierung des Kerns (s. oben das Beispiel der Homogentisinsäure). Beim Histidin dürfte es vor der Veränderung der Seitenkette zur völligen Aufspaltung des Ringes kommen (s. Histidin S. 890).

¹ FLATOW, L.: Hoppe-Seylers Z. **64**, 367 (1910).

² FRIEDMANN, E. u. C. MAASE: Biochem. Z. **27**, 97 (1910).

³ KNOOP, F.: Hoppe-Seylers. Z. **67**, 489 (1910). — KNOOP u. KERTESS: Hoppe-Seylers Z. **71**, 252 (1911).

⁴ WIELAND, H. u. F. BERGEL: Ann. Chem. **438**, 196 (1924).

Mit der gewonnenen Regel ist eine wichtige Station für den Abbau der Aminosäuren festgelegt. Es erhebt sich nun sofort die Frage, *auf welchem Wege* diese Station erreicht wird. Die um 1 C-Atom ärmere Fettsäure unterscheidet sich von der Aminosäure:



1. durch den Verlust der NH_2 -Gruppe. 2. durch Verlust von CO_2 aus der $COOH$ -Gruppe. 3. durch Verlust von Wasserstoff und Eintritt von Sauerstoff. Es müssen also folgende Prozesse angenommen werden. Desaminierung, Decarboxylierung, Dehydrierung (resp. Oxydation). Das Problem ist, *in welcher Reihenfolge* diese Prozesse stattfinden. Möglich wäre auch, daß es sich zum Teil um eng miteinander verbundene, „gekoppelte“ Reaktionen handelt.

A. Frage der *primären Decarboxylierung*. Decarboxylierung ist ein Vorgang, dem Aminosäuren *in vitro* relativ leicht unterliegen. Dabei entsteht das entsprechende *primäre Amin*



Besonders das Tyrosin verliert schon beim einfachen Erhitzen CO_2 und bildet p-Oxyphenyläthylamin



Dieselbe Art der Aminbildung ist bei Bakterien weit verbreitet (s. S. 969). Daß ein solcher Prozeß auch dem tierischen Organismus nicht fremd ist, zeigt das Vorkommen derartiger „proteinogener Amine“ oder ihnen nahestehender Substanzen im Körper; so des Tyramins (= p-Oxyphenyläthylamin), des Histamins (= Imidazoläthylamin), der Diamine (Putrescin, Cadaverin), des Agmatins; ferner des Taurins, das dem decarboxylierten Cystein nahesteht, und des Adrenalins, das sich vermutlich von Tyramin ableitet (s. S. 925 unter Aminbildung).

Ferner ist bekannt, daß die primären Amine im Organismus regelmäßig in die ihnen entsprechenden Fettsäuren übergehen, die sich also von den ursprünglichen Aminosäuren – wie verlangt – durch das Minus eines C-Atoms unterscheiden.

Die Frage ist also berechtigt, ob die Decarboxylierung zum entsprechenden Amin nicht ganz allgemein die erste Veränderung ist, die die Aminosäuren bei ihrem Abbau im Organismus erfahren.

Wenn auch eine endgültige Entscheidung derzeit noch nicht möglich ist, so ist doch sehr unwahrscheinlich, daß der Hauptweg des Aminosäurenabbaues über die Amine führt. Gründe:

1. Zunächst sind die proteinogenen Amine zum Teil pharmakologisch sehr wirksame Stoffe, z. B. das Tyramin, das Histamin, das Agmatin. Es liegt sehr nahe, daß solche Substanzen in beschränkter, dem Bedarfe entsprechender Menge im Organismus gebildet werden; man wird aber nicht gern annehmen, daß sie in großer Menge auftreten.

2. Eine Reihe von proteinogenen Aminen sind im Organismus nicht mehr völlig verbrennlich, besonders die der cyclischen Reihe. So entsteht aus dem Phenyläthylamin die Phenylelessigsäure, aus dem Tyramin die p-Oxyphenylelessigsäure, aus dem Indoläthylamin die Indolelessigsäure, aus dem Histamin die Imidazolelessigsäure. Die genannten Amine können daher als normale Zwischenprodukte der völligen Verbrennung nicht in Betracht kommen. Auch das Taurin, das aus Cystein durch Decarboxylierung und Oxydation hervorgehen dürfte, ist im Organismus nicht mehr verbrennlich, sondern wird als Uraminoisathionsäure ausgeschieden.

3. Eine Umkehrbarkeit der Decarboxylierung, also eine Entstehung von Aminosäuren aus Aminen durch Aufnahme von CO_2 ist im Organismus nicht bekannt und wohl auch nicht möglich. Demgegenüber können die Produkte der oxydativen Desaminierung vom Körper wieder in Aminosäuren zurückverwandelt werden; ein solches Verhalten entspricht viel besser dem Charakter eines physiologischen Zwischenproduktes.

B. Man wird also erwägen müssen, ob die Annahme einer *primären Desaminierung* nicht besser befriedigt. Die NH_2 -Gruppe haftet in den Aminosäuren sehr fest am Kohlenstoff. In vitro gelingt daher die Abspaltung der basischen Aminogruppe nicht leicht — im Gegensatz zur Abspaltung der Amidogruppe aus Amiden (z. B. dem Asparagin). Die bekannteste Methode, die der Behandlung mit salpetriger Säure, ist ein eingreifendes, offenbar indirekt verlaufendes Verfahren. Von den Bakterien ist es bekannt, daß die sie Abspaltung der Aminogruppe ohne Schwierigkeit vollführen; es entstehen dabei die entsprechenden Fettsäuren, z. B. aus dem Phenylalanin die Phenylpropionsäure, aus dem Leucin die Isocaprionsäure. Aber gerade die Bildung der entsprechenden Fettsäure beweist, daß diese Vorgänge nicht auf den Tierkörper übertragen werden können: denn dieser bildet, wie oben ausgeführt, nicht die entsprechende, sondern die um 1 C' ärmere Fettsäure.

Auch im Tierkörper werden gelegentlich als Abbauprodukte von Aminosäuren Umwandlungsprodukte gefunden, welche die Aminogruppe verloren haben, aber das ganze unverletzte Kohlenstoffskelett einschließlich der COOH -Gruppe in noch völlig unversehrttem Zustand besitzen; so wird im Harn mancher Hunde

die *Urocaninsäure* $\text{N}^{\text{CH}}\text{NH}$ ausgeschieden, ein zweifelloser Ab-



kömmling des Histidins. Bei akuter Leberatrophie und bei Phosphorvergiftung wurde im Harn wiederholt die *p-Oxyphenylmilchsäure* isoliert, die zweifellos aus dem Tyrosin stammt; auch nach reichlicher Tyrosinfütterung hat man sie im Harn gefunden. Andere Beispiele, die sich besonders auf körperfremde Aminosäuren beziehen, sollen später erwähnt werden. Alle diese Befunde weisen darauf hin, daß die Desaminierung *vor* der Decarboxylierung eintritt.

Eine *Desaminierung* kann entweder für sich allein erfolgen, oder sie kann mit oxydativen oder reduktiven Prozessen verbunden sein. Danach kann man eine einfache, eine reduktive und eine oxydative Desaminierung unterscheiden¹.

a) Bei der *reduktiven Desaminierung* werden die Aminosäuren in die ihnen entsprechenden Fettsäuren von gleicher C-Zahl verwandelt

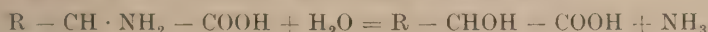


Bei diesem Vorgang treten also 2 Wasserstoffatome ein. Dieser Prozeß ist — ähnlich wie der oben besprochene Vorgang der primären Decarboxylierung — bei Bakterien ungemein verbreitet (s. S. 970). Er findet z. B. auch bei der bakteriellen Zersetzung der Aminosäuren im Darne statt. Hier entstehen auf diese Weise die den Aminosäuren entsprechenden Fettsäuren, so aus dem Phenylalanin die Phenylpropionsäure, aus dem Tyrosin die *p*-Oxyphenylpropionsäure, aus dem Leucin die Isocaprionsäure usw. Den Geweben des höheren Tieres ist aber eine solche reduktive Desaminierung sicher fremd. Denn die Fettsäuren mit der gleichen Anzahl von C-Atomen haben, wie oben (S. 777) ausgeführt, ein anderes Schicksal, als die Aminosäuren. Das gilt in gleicher Weise für normale wie für pathologische Verhältnisse, für cyclische wie für aliphatische Verbindungen. So liefert das gewöhnliche Leucin beim Phlorrhizintier, wie in der durchbluteten

¹ Siehe O. NEUBAUER: Dtsch. Arch. klin. Med. **95**, 211 (1909).

Hundeleber Aceton, die Isocaproensäure nicht; die Glutaminsäure ist Zuckerbildner, die Glutarsäure nicht; das Tyrosin wird vom normalen Organismus verbrannt, liefert Aceton und beim Alkaptonuriker Homogentisinsäure; die ihm entsprechende p-Oxyphenylpropionsäure dagegen wird von Normalen nicht völlig verbrannt, sondern als p-Oxybenzoesäure (p-Oxyhippursäure) ausgeschieden, liefert kein Aceton und beim Alkaptonuriker keine Homogentisinsäure. Das Tryptophan wird vom gesunden Menschen verbrannt, vom Hund als Kynurensäure ausgeschieden; die Indolpropionsäure erscheint aber in Form eines noch nicht genau bekannten Umwandlungsproduktes im Harn und liefert beim Hund keine Kynurensäure. Diese Beispiele ließen sich noch beträchtlich vermehren. Gerade die Verschiedenheit des Schicksals von Aminosäuren und Fettsäuren mit derselben C-Zahl ist es, die bestimmte Bestandteile des Urins (p-Oxyphenylpropionsäure, Indikan, Phenole) ohne weiteres als Produkte der Darmfäulnis erkennen läßt. — Wenn in vereinzelt Fällen Aminosäure und entsprechende Fettsäure doch gleiche Umwandlung erfahren (z. B. Alanin und Propionsäure, Asparaginsäure und Bernsteinsäure sind Zuckerbildner), so fällt dieses Verhalten gegenüber dem in fast allen anderen Fällen nicht ins Gewicht.

b) Eine Desaminierung, die weder mit reduktiven, noch mit oxydativen Prozessen verbunden ist, habe ich früher als „hydrolytische“ Desaminierung bezeichnet. Denn man kann sie sich so vorstellen, daß die NH_2 -Gruppe unter der Einwirkung von Wasser durch die OH-Gruppe ersetzt wird.



Es muß aber betont werden, daß eine solche Entstehung von Alkoholsäuren aus Aminosäuren unter der Einwirkung hydrolytisch wirkender Agenzien (gespannter Wasserdampf, Säuren, Alkalien, hydrolytisch wirkende Enzyme) bisher nicht bekannt geworden ist. Die Angabe von BAYR, daß beim Erhitzen von Glykokoll in wässriger Lösung unter Luftausschluß eine hydrolytische NH_3 -Abspaltung stattfindet, konnte von WIELAND und BERGEL¹ nicht bestätigt werden. Die Einwirkung der salpetrigen Säure, die zur Bildung der Alkoholsäure führt, ist sicher keine einfach hydrolytische, sondern erfolgt wohl über Diazokörper oder über die salpetrigsauren Salze. Andererseits kann man die Bildung der Keton-säure aus einer Iminosäure (s. unten) mit Recht als „hydrolytischen“ Vorgang auffassen. Man wird also die Bildung der Alkoholsäure aus der Aminosäure besser als „gleichstufige“ Desaminierung bezeichnen.

Früher hat man diese Art der Desaminierung für den Tierkörper ziemlich allgemein angenommen². Die Gründe dazu waren — neben dem bestechend einfachen Formelbilde — die Analogie mit der einfach hydrolytischen Desaminierung der Aminopurine und die Beobachtungen, die man über das Auftreten einer Reihe von Oxy-säuren im Harn gemacht hatte. So haben NEUBERG und LANGSTEIN³ nach Verfütterung großer Mengen von Alanin im Harn Milchsäure gefunden. Früher schon hatte BLENDERMANN nach Zufuhr von viel Tyrosin aus Kaninchenharn die p-Oxyphenylmilchsäure isoliert, ein Befund, der später von KOTAKE bestätigt worden ist. Dieselbe Säure — zuerst fälschlich als p-Oxymandelsäure bezeichnet — findet sich im Harn bei akuter Leberatrophie und bei Phosphorvergiftung. Nach Eingabe der körperfremden Phenylaminoessigsäure hat SCHOTTEN im Urin Mandelsäure nachgewiesen. In neuerer Zeit ist das Erscheinen von Oxy-säuren im Urin nach Eingabe von körperfremden oder von großen Mengen

¹ WIELAND, H. u. BERGEL: Ann. Chem. **438**, 196 (1924).

² SCHMIEDEBERG, O.: Arch. f. exper. Path. **8**, 1 (1878). — MINKOWSKI, O.: Ebenda **17**, 445 (1883); **21**, 41 (1886).

³ NEUBERG, C. u. L. LANGSTEIN: Arch. Anat. u. Physiol. **1903**, Suppl., 514.

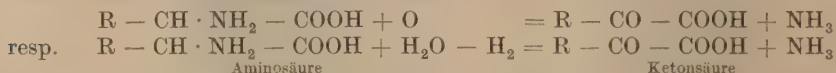
körpereigener Aminosäuren noch an einer Reihe weiterer Fälle konstatiert worden. (S. S. 919, Nebenwege, Auftreten von Alkoholsäuren.)

Dazu kam weiter, daß die Alkoholsäuren in der Regel das Schicksal der ihnen zugehörigen Aminosäuren teilen. Die Leucinsäure ist ein Acetonbildner wie das Leucin, Äpfelsäure liefert Zucker wie Asparaginsäure, Phenylmilchsäure vermehrt beim Alkaptonuriker die Homogentisinsäure wie Phenylalanin usw.

Und doch hat das genauere Studium ergeben, daß auch die Alkoholsäuren nicht als die regelmäßigen primären Umwandlungsprodukte der Aminosäuren im Organismus angesehen werden können, sondern, wo sie vorkommen, in der Regel als sekundäre Umwandlungsprodukte zu deuten sind.

Der erste Zweifel ergab sich aus der Beobachtung O. NEUBAUERS¹, daß bei der Alkaptonurie die dem Tyrosin entsprechende p-Oxyphenylmilchsäure nicht wie dieses die Homogentisinsäure des Urins vermehrt; sie erfüllte also — wenigstens bei dieser Stoffwechselanomalie — nicht die Hauptforderung, die an ein intermediäres Produkt zu stellen war. Da andererseits die entsprechende Keton-säure, die p-Oxyphenylbrenztraubensäure, in Homogentisinsäure überging, so mußte das auf den Gedanken führen, daß die Desaminierung mit oxydativen Prozessen verknüpft sei oder durch solche vorbereitet werde. Die genauere Untersuchung hat dann weitere Stützen für diese Vorstellung und gegen die Annahme einer einfachen Desaminierung ergeben; daneben auch eine Erklärung für das gelegentliche Auftreten der Alkoholsäuren im Organismus.

c) Bei der oxydativen Desaminierung handelt es sich um die Verbindung der NH_3 -Abspaltung mit dem Eintritte eines O-Atoms, richtiger mit dem Verluste von 2 H-Atomen. Als Reaktionsprodukt ist dabei die α -Ketonsäure mit der gleichen Anzahl von C-Atomen zu erwarten:



Folgende Gründe sprechen für das regelmäßige Auftreten der α -Ketonsäuren beim Abbau der Aminosäuren im Organismus (von der historischen Reihenfolge soll dabei aus Gründen der Übersichtlichkeit abgesehen werden):

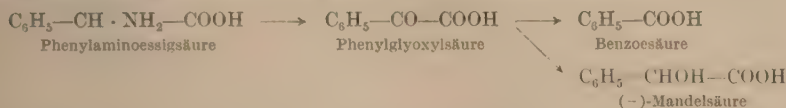
1. Im Gegensatz zu der „gleichstufigen Desaminierung“ ist die oxydative NH_3 -Abspaltung in verhältnismäßig einfacher Weise im Reagensglase nachzuahmen. So liefert der Alaninester bei der Oxydation mit Permanganat in Aceton Brenztraubensäure, NH_3 und Essigsäure². (Nach FEARON und MONTGOMERY² erfolgt die oxydative Abspaltung der Aminogruppe in vitro bei den verschiedenen Aminosäuren mit verschiedener Leichtigkeit: Leucin ist resistenter als Glykokoll und Alanin.)

2. Eine ganze Reihe von körperfremden Aminosäuren werden im Urin in Form der ihnen zugehörigen Ketonsäuren ausgeschieden. Zuerst wurde das von der Phenylaminoessigsäure festgestellt, nach deren Eingabe beim Kaninchen, beim Hund und beim Menschen die Phenylglyoxyssäure im Harn erscheint. Neben ihr findet sich beim Hund und beim Menschen allerdings auch die schon von SCHOTTEN aufgefundene Mandelsäure und zwar in ihrer optisch aktiven linksdrehenden Form. Sie ist jedoch zweifellos ein sekundäres Umwandlungsprodukt der Phenylglyoxyssäure; denn sie tritt auch nach deren Eingabe auf, während umgekehrt nach Eingabe von (—)-Mandelsäure die Phenylglyoxyssäure nur in Spuren im Harn erscheint. Ferner erscheint die (—)-Mandelsäure auch nach Zufuhr von (+)-Phenylaminoessigsäure, die bei direkter Desaminierung die (—)-Mandel-

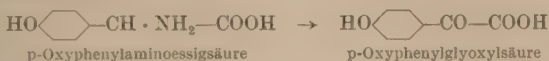
¹ NEUBAUER, O.: Zitiert auf S. 780.

² GOLDSCHMIDT, ST. u. W. BEUSCHEL: Ann. Chem. **447**, 197 (1926). — FEARON u. MONTGOMERY: Biochemic. J. **18**, 576 (1924).

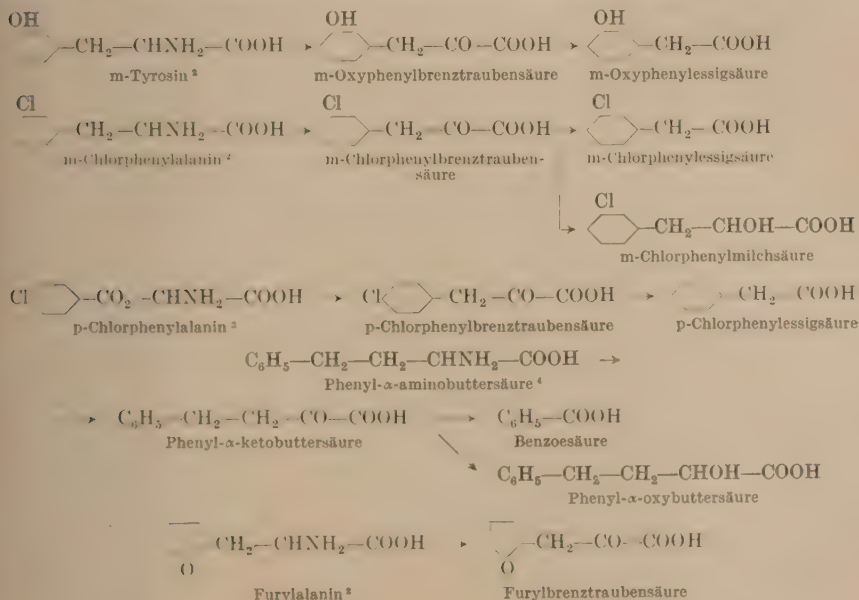
säure liefern würde. Außer Phenylglyoxylsäure und (-)-Mandelsäure wurden im Urin auch geringe Mengen Benzoesäure gefunden. Das Schicksal der Phenylaminoessigsäure läßt sich also folgendermaßen darstellen:



Ganz ähnlich verhält sich die p-Oxyphenylaminoessigsäure; FROMHERZ¹ verfütterte sie an Hunde und Kaninchen, er fand dann im Harn die p-Oxyphenylglyoxylsäure; eine Reduktion dieser Ketonsäure zur p-Oxymandelsäure wurde jedoch nicht beobachtet.



Weitere Beispiele werden durch folgende Formeln wiedergegeben:



3. Bei den natürlichen Aminosäuren des Eiweißes gelingt es im allgemeinen nicht, den Übergang in Ketonsäuren direkt nachzuweisen, da diese weiter verbrannt werden. Doch hat KOTAKE⁵ zeigen können, daß bei Überschwemmung des

¹ FROMHERZ, K.: Hoppe-Seylers Z. **70**, 351 (1911).

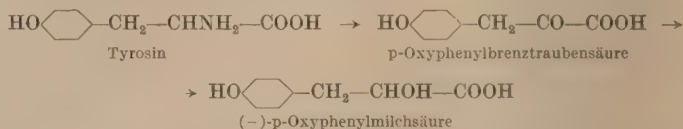
² FLATOW, L.: Hoppe-Seylers Z. **64**, 367 (1910).

³ FRIEDMANN, E. u. MAASE: Biochem. Z. **27**, 97 (1910).

⁴ KNOOP, F. u. E. KERTESS: Hoppe-Seylers Z. **71**, 252 (1911).

⁵ KOTAKE: Hoppe-Seylers Z. **12**, 166 (1922). Siehe auch Y. KOTAKE, MATSUOKA u. OKAGAWA: Ebenda **122**, 166 (1922). Y. KOTAKE u. OKAGAWA: Ebenda S. 201. Die Brenztraubensäure als Seitenkette macht sogar den einen Ring des Naphthalins für den Körper angreifbar: Naphthylbrenztraubensäure geht beim Hund in Hippursäure über. KIKKOJI, FRIEDMANN u. TÜRK: Biochem. Z. **55**, 463 (1913).

Kaninchenkörpers mit *Tyrosin* die entsprechende Ketonsäure (p-Oxyphenylbrenztraubensäure) im Harn auftritt; neben dieser zwar auch die (—)-p-Oxyphenylmilchsäure, die vor Jahren schon von BLENDERMANN aufgefunden worden war. Sie ist jedoch als sekundäres Umwandlungsprodukt der Ketonsäure zu deuten (s. Nebenwege, Alkoholsäurenbildung S: 920).



4. Das *Schicksal* der Ketonsäuren im Körper deckt sich, soweit bisher untersucht, fast durchaus mit dem der zugehörigen Aminosäuren; das gilt in gleicher Weise für den normalen Organismus (Verbrennlichkeit, Kynurensäurebildung), wie für den krankhaft veränderten (Zuckerbildung, Acetonkörperbildung, Übergang in Alkapton). Beispiele:

Phenylbrenztraubensäure wird vom normalen Organismus völlig verbrannt¹ und liefert beim Alkaptonuriker Homogentisinsäure² — ebenso wie Phenylalanin³.

p-Oxyphenylbrenztraubensäure^{3, 4, 5} verhält sich in allen diesen Beziehungen ebenso — wie auch das zugehörige Tyrosin (die Alkoholsäure, d. i. die p-Oxyphenylmilchsäure, verhält sich hier abweichend).

Indolbrenztraubensäure geht im Körper des Kaninchens ebenso wie Tryptophan in Kynurensäure über⁶. Hier ist die Gegenwart bzw. das Auftreten der Ketongruppe sogar wahrscheinlich eine notwendige Vorbedingung für die Bildung des Chinolinrings. S. S. 885, Abbau des Tryptophans.

Noch nicht völlig geklärt erscheint der Parallelismus im Verhalten des *Alanins* und der zugehörigen Brenztraubensäure. Während das Alanin beim Phlorrhizintier anscheinend quantitativ in Zucker übergeht (s. S. 829), ist Zuckerbildung aus eingeführter Brenztraubensäure zwar festgestellt worden, aber die Menge des Zuckers ist sehr wechselnd und bleibt regelmäßig hinter der des Alanins zurück. RINGER⁷ glaubt daraus schließen zu dürfen, daß der Abbau des Alanins *nicht* über die Brenztraubensäure führt, sondern durch hydrolytische Desaminierung direkt zur Milchsäure (die ähnlich wie Alanin ein ausgezeichnete Zuckerbildner ist). Demgegenüber muß darauf hingewiesen werden, daß Brenztraubensäurepräparate sich sehr leicht verändern (Polymerisationen), und daß ihre Reinheit, da sie nicht krystallisieren, schwer zu kontrollieren ist, in den ausgeführten Versuchen anscheinend auch nicht kontrolliert worden ist. Dem Alanin, resp. der Brenztraubensäure als Substanzen mit 3 C-Atomen, dürfte

¹ KNOOP, F.: Hoppe-Seylers Z. **67**, 489 (1910).

² NEUBAUER, O. u. W. FALTA: Hoppe-Seylers Z. **42**, 81 (1904). — NEUBAUER, O.: Zitiert auf S. 780.

³ In *einem* Punkte besteht hier allerdings eine Abweichung: Nach EMBDEN u. BALDES [Biochem. Z. **55**, 301 (1913)] steigert Phenylbrenztraubensäure im Gegensatz zu Phenylalanin (und Phenylmilchsäure) die Acetonbildung in der durchbluteten Hundeleber nicht, u. zw. trotzdem sie selbst z. T. in Phenylalanin übergeht. Offenbar liegen hier komplizierte Verhältnisse vor; das ergibt sich auch daraus, daß die Phenylbrenztraubensäure dabei sogar die Acetonbildung aus anderen Muttersubstanzen hemmt.

⁴ KOTAKE, Y.: Hoppe-Seylers Z. **69**, 409 (1910). — SWWA: Ebenda **72**, 113 (1911).

KNOOP, F.: Hofmeisters Beitr. **6**, 150 (1905). — Hoppe-Seylers Z. **67**, 393 (1910).

⁵ NEUBAUER, O. u. W. GROSS: Hoppe-Seylers Z. **67**, 219 (1910). — SCHMITZ, E.: Biochem. Z. **28**, 117 (1910).

⁶ ELLINGER, A. u. Z. MATSUOKA: Hoppe-Seylers Z. **109**, 259 (1920).

⁷ RINGER: J. of biol. Chem. **15**, 145 (1913); **17**, 231 (1914).

übrigens eine gewisse Sonderstellung zukommen (s. S. 830 beim Abbau des Alanins).

Jedenfalls ist der Parallelismus im Schicksal zwischen Alkoholsäuren und Aminosäuren sehr viel unvollkommener als der zwischen Ketonensäuren und Aminosäuren. Außer den bereits angeführten Beispielen sei noch die schlechte Verbrennlichkeit der Alkoholsäure des Histidins, der Imidazolmilchsäure, angeführt¹ (die entsprechende Ketonensäure wurde bisher noch nicht geprüft). Auch für körperfremde Stoffe gilt die Schicksalsgemeinschaft zwischen Aminosäuren und Ketonensäure; so gehen *p*-Chlorphenylalanin und *p*-Chlorphenylbrenztraubensäure in *p*-Chlorphenylelessigsäure über, *p*-Chlorphenylmilchsäure dagegen nicht².

5. Weiter oben wurde erörtert, daß der Körper imstande ist, aus α -Ketonensäuren relativ leicht *Aminosäuren aufzubauen*. Diese Tatsache läßt den Abbau zur Ketonensäure als einen Vorgang erscheinen, der in beiden Richtungen ablaufen kann. Da derartige *umkehrbare* Prozesse auch sonst im Organismus sicher gestellt sind und offenbar der genauen Regelung des Stoffwechsels dienen, so spricht auch dies für die oxydative Desaminierung. Freilich kann der Organismus auch aus Alkoholsäuren Aminosäuren synthetisch aufbauen, doch waren die Ausbeuten in solchen Versuchen regelmäßig schlechter als bei Verwendung der Ketonensäuren. Danach ist es wahrscheinlich, daß die Alkoholsäuren erst zu Ketonensäuren oxydiert werden müssen.

6. Auch bei der *Hefegärung*, deren Stoffwechsel in mancher Beziehung dem der Tiere ähnelt, ist die intermediäre Bildung von Ketonensäuren aus Aminosäuren wahrscheinlich gemacht worden³.

7. Beim Abbau der Aminosäuren zu Ketonensäuren wird *Wärme frei*. Z. B. bei der Umbildung des Alanin zu Brenztraubensäure nach den Zahlen von KNOOP 16,4 Cal pro Molekül. Das ist nicht viel, aber es liegt doch ein exothermischer Prozeß vor. Für einen Abbau des Alanins zu Milchsäure dagegen berechnet sich ein *Energie-Verbrauch* von $45 - 16,4 = 28,6$ Cal. Das ist ein weiterer Grund, der die oxydative Desaminierung gegenüber der einfachen Desaminierung als die wahrscheinlich bevorzugte vermuten läßt.

Alle diese Indizien bilden in ihrer Gesamtheit wohl ein gewichtiges Material dafür, die oxydative Desaminierung als den Hauptweg des Aminosäureabbaues anzunehmen⁴. So wäre als wichtige Zwischenstation zwischen Aminosäure und der um ein C-Atom ärmeren Fettsäure die Ketonensäure mit großer Wahrscheinlichkeit festgelegt⁵.

Welches ist nun der *nähere Chemismus dieser oxydativen Desaminierung*? Sie umfaßt nach der Formel den Austritt eines Moleküls NH_3 und den Eintritt eines Atoms O, oder, wenn man die Oxydation mit WIELAND als Dehydrierung betrachtet⁶, den Austritt von 2 Atomen H mit folgender hydrolytischer Ablösung der Iminogruppe.

¹ LEITER, L.: J. of biol. Chem. **64**, 125 (1925).

² FRIEDMANN, E. u. MAASE: Zitiert auf S. 783.

³ Siehe unten Bakterielle Zersetzung der Aminosäuren S. 970.

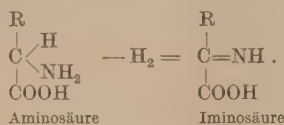
⁴ Über weitere Möglichkeiten, wie Aldiminbildung, Glyoxalasewirkung s. weiter unten S. 787.

⁵ Für das Verständnis gewisser weiterer Umwandlungen der Ketonensäuren (z. B. Bildung ungesättigter Fettsäuren) ist von Bedeutung, daß sie außer in der Ketonform $\text{R} \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$ auch in der Enolform $\text{R} \cdot \text{C}(\text{OH}) = \text{COOH}$ vorkommen können. Für die Phenylbrenztraubensäure ist das von WIELAND [Ann. Chem. **436**, 229 (1924)] ausdrücklich festgestellt worden; für die anderen Ketonensäuren ist nach dem positiven Ausfall der FeCl_3 -Probe das selbe anzunehmen.

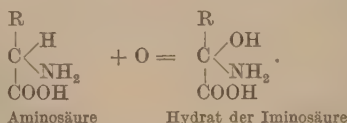
⁶ Siehe H. WIELAND, in Asher-Spiros Erg. d. Physiol. **20**, 477 (1922).

Zerlegt man sich den Vorgang in zwei Stufen, so ist klar, daß der Austritt des NH_3 nicht zuerst erfolgen kann. Denn in diesem Falle würde als erstes Zwischenprodukt die Alkoholsäure entstehen, deren primäre Bildung aus den oben angeführten Gründen abgelehnt werden muß. Der Eintritt eines O-Atoms, resp. die Abgabe von 2 H-Atomen muß demnach die erste Veränderung sein, die das Aminosäurenmolekül erleidet.

Die Dehydrogenierung — Abgabe von 2 H-Atomen — würde zunächst zur *Iminosäure* führen



Läßt man — nach der älteren Vorstellung von dem Mechanismus der oxydativen Prozesse — ein Atom O eintreten, so würde das Hydrat der Iminosäure entstehen:



Dasselbe Hydrat könnte auch bei Anwendung der WIELANDSchen Vorstellungen gebildet werden durch Wasseraufnahme seitens der Iminosäure.

Daß eine dieser beiden einander natürlich sehr nahestehenden Substanzen — Iminosäure oder ihr Hydrat — bei der oxydativen Desaminierung als Zwischenprodukt auftritt, ist sowohl von KNOOP¹ wie von NEUBAUER und FROMHERZ¹ angenommen worden. THUNBERG¹ und BLANCHETIÈRE¹ haben sich dem angeschlossen. Beide Substanzen sind sehr unbeständig, so daß sie kaum bekannt sind. Bei allen Reaktionen, bei denen sie entstehen sollten, treten statt ihrer die Keton-säure und Ammoniak auf. Durch den vorausgegangenen Dehydrierungsprozeß ist der in der Aminosäure fest gebundene N so gelockert, daß er sich sozusagen von selbst ablöst. Welche von beiden Substanzen, die Iminosäure oder ihr Hydrat, bei der biologischen Desaminierung tatsächlich entsteht, ist schwer zu entscheiden; vielleicht entstehen beide. Da nach den Untersuchungen von KNOOP und OESTERLIN (s. oben S. 759) die *Synthese* der Aminosäuren aus Keton-säuren in vitro über die Iminosäure geht, so wird man auch für den Abbau das Auftreten der Iminosäure selbst als wahrscheinlich betrachten müssen.

DAKIN² hat die Frage erörtert, ob bei der Bildung der Iminosäure als Vorstufe eine α - β -ungesättigte Aminosäure auftritt.



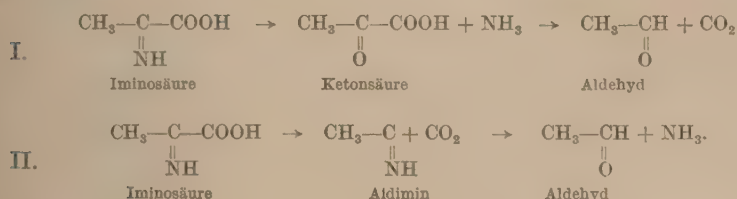
Er stellte fest, daß die α -Amino- β -trimethylpropionsäure $(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}$, bei welcher die Bildung einer solchen ungesättigten Aminosäure unmög-

¹ KNOOP, F.: Hoppe-Seylers Z. **67**, 489 (1910). — NEUBAUER, O. u. K. FROMHERZ: Ebenda **70**, 326 (1911). — THUNBERG, T.: Scand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **40**, 1 (1920). — BLANCHETIÈRE, A.: Bull. Acad. Méd. **85**, 66 (1921).

² DAKIN: Hoppe-Seylers Z. **67**, 341 (1926).

lich ist, vom Tierkörper zu einem großen Teil unverbrannt ausgeschieden wird. Doch zieht er aus diesem Ergebnis selbst keine weitreichenden Schlüsse.

Die Iminosäure ist nach Versuchen von WIELAND¹ auch bei der *katalytischen Oxydation* der Aminosäuren *in vitro* mit Palladiumschwarz oder Tierkohle als Zwischenprodukt anzunehmen. Diese katalytische Oxydation führt, wie die bekannte STRECKERsche Oxydation mit Alloxan, im wesentlichen zu dem um 1 C-Atom ärmeren Aldehyd. WIELAND und BERGEL¹ zeigten nun, daß Lösungen, die Iminopropionsäure enthalten, katalytisch ebenfalls zum Aldehyd (Acetaldehyd) oxydiert werden. Aus ihren ausgedehnten Untersuchungen ergibt sich allerdings, daß *dieser* Abbau zum Aldehyd im Reagenzglas *nicht* über die Ketonsäure führt, da diese (Brenztraubensäure) sich gegenüber der katalytischen Oxydation resistent verhält. WIELAND und BERGEL nehmen daher an Stelle des Abbaues über die Ketonsäure — bei der zuerst NH_3 und dann CO_2 abgespalten wird (I) — einen Abbau über das Aldimin an, bei dem die CO_2 -Abspaltung der NH_3 -Abspaltung vorausgeht (II).



WIELAND und BERGEL stellen zur Diskussion, ob dieser Abbau über das Aldimin nicht auch im Tierkörper stattfindet. Die Möglichkeit eines solchen Prozesses mag zugegeben werden. Die oben aufgeführten Gründe, daß der *Hauptweg* im Organismus über die Ketonsäuren führt, werden jedoch durch Versuche *in vitro* kaum widerlegt. Versuche über das Verhalten der Aldimine im normalen und im pathologischen Organismus stehen noch völlig aus. Es ist aber nicht wahrscheinlich, daß das Aldimin des Tyrosins im normalen Organismus völlig verbrennlich ist und beim Alkaptonuriker die Homogentisinsäure steigert, und daß die Aldimine allgemein instand wären, im Organismus wieder zu den entsprechenden Aminosäuren aufgebaut zu werden.

Die Iminosäure als Zwischenprodukt der Aminosäureoxydation *in vitro* konnte vor kurzem von GOLDSCHMIDT und BEUSCHEL² direkt nachgewiesen werden. Es gelang ihnen bei der Oxydation von Phenylaminoessigester mit Permanganat in Aceton zu einer Substanz zu kommen, die offenbar durch Zusammentreten von Phenylaminoessigester mit Phenyliminoessigester entstanden ist.

Neben der besprochenen Entstehung über die Iminosäure sind noch *andere Wege der Ketonsäurebildung* aus den Aminosäuren denkbar. Zwei solcher Wege sind erörtert worden:

I. *Ketonsäurebildung über das Glyoxal*. DAKIN und DUDLEY³ haben gefunden, daß Aminosäuren in wässriger Lösung bei Gegenwart von Nitrophenylhydrazin schon bei Zimmertemperatur unter Abspaltung von NH_3 in die entsprechenden *Glyoxale* übergehen. Die Glyoxale können dann im Organismus weiteren Veränderungen unterliegen. Sie können in die betreffenden Alkoholsäuren um-

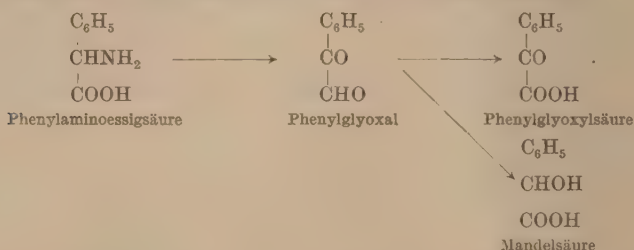
¹ WIELAND, H.: *Ann. Chem.* **436**, 229 (1924). -- WIELAND, H. u. F. BERGEL: Zitiert auf S. 781.

² GOLDSCHMIDT, St. u. W. BEUSCHEL: *Ann. Chem.* **447**, 197 (1926).

³ DAKIN, H. D. u. F. DUDLEY: *J. of biol. Chem.* **14**, 155, 423 (1913); **15**, 127, 463 (1913); **16**, 505 (1913/14); **18**, 29, 91 (1914).

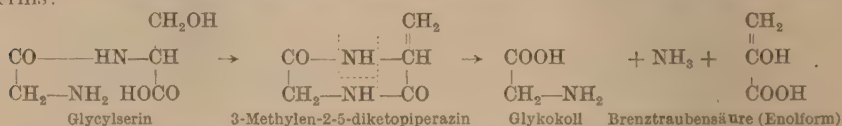
gelagert werden – ein Vorgang, der durch die Glyoxylase der Gewebe katalytisch beschleunigt wird (s. S. 922, Nebenwege des Aminosäurenabbaues) – sie können aber auch durch Oxydation der Aldehydgruppe in die Ketonsäuren übergehen.

So fanden DAKIN und DUDLEY bei der Durchströmung überlebender Organe mit Phenylglyoxal neben Mandelsäure auch Phenylglyoxylsäure.



Dieser Weg könnte als ein Alternativweg bei der Ketonsäurenbildung im Organismus beschritten werden, wobei eine intermediäre Bildung von Iminosäure wegfiele. Als Hauptweg kommt diese Art des Abbaues aber wohl nicht in Betracht. Denn nach Verfütterung von Phenylglyoxal an Kaninchen fanden DAKIN und DUDLEY keine Ketonsäure im Harn, aber reichlich Mandelsäure, während bei Verabreichung von Phenylaminoessigsäure bei diesem Versuchstier viel Phenylglyoxylsäure, aber keine oder fast keine Mandelsäure ausgeschieden wird (NEUBAUER).

2. Ein weiterer Weg der Ketonsäurenbildung, zwar nicht aus Aminosäuren, aber aus gewissen *Peptiden*, ergibt sich aus den Untersuchungen M. BERGMANNs und seiner Mitarbeiter. Sie haben gezeigt, daß in gewissen Anhydridformen von Peptiden die Bindung des N derart aufgelockert ist, daß er verhältnismäßig leicht vom C abgelöst werden kann. Nach BERGMANN, MICKLEY und KANN¹ können die *Peptide der Oxyaminosäuren*, speziell des *Serins*, in ringförmige Anhydride übergeführt werden, die als Trioxypiperazine aufzufassen sind und die vielleicht in den natürlichen Eiweißkörpern vorkommen². Bei hydrolytischen Aufspaltung dieser Trioxypiperazine durch Säuren wird die Hälfte des N als NH_3 frei, der Serinanteil erscheint als *Brenztraubensäure*, also als eine Ketonsäure; die zweite Aminosäure wird als solche regeneriert. Z. B. im Falle des Glycylserins:



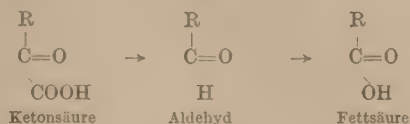
Es wäre möglich, daß derartige „hydrolytische“ Desaminierungsprozesse, die zum Auftreten von Ketonsäuren führen, auch im Organismus stattfinden. Sie kommen aber nur für solche Peptide in Betracht, an deren Aufbau Oxyaminosäuren (Serin, Oxyglutaminsäure) beteiligt sind. Auch cystinhaltige Peptide verhalten sich ähnlich (s. S. 899).

Der weitere Abbau der α -Ketonsäuren in die um ein C ärmeren Fettsäuren bietet dem Verständnis keine besonderen Schwierigkeiten. Es handelt sich um

¹ BERGMANN, M., A. MICKLEY u. E. KANN: Hoppe-Seylers Z. **146**, 247 (1925).

² Siehe ds. Handb. **3**, 261.

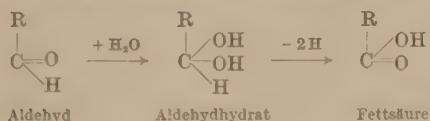
eine *Decarboxylierung* und um den Eintritt eines weiteren O-Atoms. Wenn die Reaktion in dieser einfachen Weise verläuft, so muß selbstverständlich die CO_2 -Abspaltung dem Eintritt des O vorausgehen. Als Zwischenprodukt ist dann der *Aldehyd* anzunehmen.



Die Bildung des um ein C-Atom ärmeren *Aldehyds* aus Aminosäuren ist bei der Oxydation von Aminosäuren mit Alloxan in vitro schon im Jahre 1862 von STRECKER beobachtet und seither von zahlreichen Autoren bestätigt worden¹. Daß dieser Abbau nicht als echte Oxydation, sondern als typischer Dehydrierungsprozeß zu deuten ist, geht nach WIELAND daraus hervor, daß er auch bei Abwesenheit von O stattfindet, wenn nur andere geeignete H-Acceptoren (Alloxan, Chinon, Isatin) zugegen sind. Es sei hier aber nochmals darauf hingewiesen, daß nach WIELAND und BERGEL diese katalytische Oxydation der Aminosäuren zu Aldehyd in vitro nicht über die Ketonsäure, sondern über das Aldimin zu verlaufen scheint.

Die beiden Teilstücke des oben gegebenen Prozesses Ketonsäure $\rightarrow$ Aldehyd $\rightarrow$ Fettsäure sind in vitro reproduzierbar. WIELAND konnte allerdings bei Ausschluß von O bei 20° durch Palladiumschwarz oder durch aktive Kohle keine nennenswerte Abspaltung von CO_2 aus Brenztraubensäure oder aus Phenylbrenztraubensäure beobachten (wohl aber aus der der Asparaginsäure entsprechenden Oxaleessigsäure). Nur bei Zusatz von ungewaschenem frischen Lebergewebe war bei 38° eine deutliche CO_2 -Bildung zu erkennen, so daß WIELAND die Gegenwart eines decarboxylierenden Fermentes als gesichert ansieht. Beim Erhitzen auf höhere Temperatur spalten die α -Ketonsäuren bekanntlich leicht CO_2 ab.

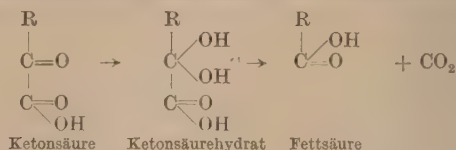
Der zweite Teilprozeß, die Umwandlung von Aldehyden in die zugehörigen Fettsäuren ist im Reagensglas durch die gewöhnlichen Oxydationsmittel zu erreichen und findet, wie Fütterungsversuche mit verschiedenen aromatischen Aldehyden (Benzaldehyd, Phenylacetaldehyd usw.) zeigen, im Tierkörper ohne Schwierigkeit statt. Nach WIELAND ist auch dieser Prozeß allgemein nicht als echte Oxydation zu deuten, sondern als Dehydrierung der Aldehydhydrate



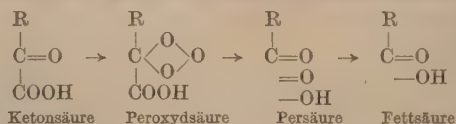
Für die Autoxydation der Ketonsäuren in vitro ohne Zusatz von Gewebe (also nur mit Palladiumschwarz oder Tierkohle und O) wäre nach den Untersuchungen WIELANDS die intermediäre Bildung des Aldehyds abzulehnen, da hierbei, wenn der O ausgeschlossen wird, keine deutliche Decarboxylierung

¹ STRECKER: *Ann. Chem.* **123**, 363 (1862). — NEUBERG, C.: *Hofmeisters Beitr.* **2**, 238 (1902). — *Biochem. Z.* **20**, 531 (1909). — DARIN: *J. of biol. Chem.* **4**, 63 (1909). — LANGFELD: *Ber. dtsch. chem. Ges.* **42**, 392, 3260 (1909). — HURLEY u. WOTTON: *J. chem. Soc.* **99**, 288 (1911). — TRAUBE: *Ber. dtsch. chem. Ges.* **44**, 3145 (1911). — BACH, A.: *Biochem. Z.* **58**, 209 (1913). — WIELAND, H.: *Ann. Chem.* **436**, 229 (1924). — WIELAND, H. u. F. BERGEL: *Ebenda* **438**, 196 (1924).

zu erkennen ist. WIELAND führt für diese Autooxydation 2 mögliche Wege an: Entweder über das Hydrat der Ketonsäure nach folgender Formel:

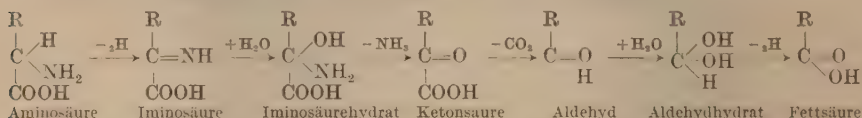


Oder aber — und diesen Weg hält WIELAND für den wahrscheinlicheren — es handelt sich hier um eine echte Oxydation, um einen direkten Angriff der Carbonylgruppe durch molekularen O. Dabei ist als erstes Produkt eine Peroxydsäure anzunehmen; aus dieser entsteht vielleicht unter CO_2 -Abspaltung intermediär die Persäure, die dann mit einem zweiten Molekül Ketonsäure weiter reagiert.



Es ist nicht ausgeschlossen, daß ein derartiger Weg, der nicht über die Stufe des Aldehyds führt, auch im Organismus beschritten werden kann. Ein zwingender Grund für eine solche Annahme liegt jedoch nicht vor, da — wie erwähnt — frische Gewebe die einfache Decarboxylierung von Ketonsäure zum Aldehyd zu leisten vermögen.

Mithin läßt sich der Abbau der Aminosäuren zu der um ein C-Atom ärmeren Fettsäure im Organismus etwa in folgender Weise formulieren:



Es würden also aufeinanderfolgen: Dehydrierung — Eintritt von Wasser — Desaminierung — Decarboxylierung — Eintritt von Wasser und wieder Dehydrierung.

Nach dem bisherigen Stande der Kenntnisse darf man dieses Schema als den *typischen gemeinsamen Hauptweg des Aminosäurenabbaues* im Organismus bezeichnen. Abweichungen, z. B. zeitliche veränderte Aufeinanderfolge einzelner Phasen des Gesamtprozesses sind, vor allem als Nebenwege, nicht ausgeschlossen. Das Schema gilt in erster Linie für die Monoaminosäuren. Wie weit es für die Aminodicarbonsäuren und die Diaminosäuren Abänderungen zu erfahren hat, auf welcher Stufe z. B. die Abspaltung der zweiten COOH -Gruppe der Asparaginsäure und der Glutaminsäure und die der zweiten NH_2 -Gruppe des Lysins und des Ornithins erfolgt, müssen weitere Untersuchungen lehren (s. auch unten, Abbau der einzelnen Aminosäuren S. 824).

Thermodynamisch betrachtet, ist die Bildung der Ketonsäure aus der Aminosäure ein schwach endothermischer Prozeß¹ (s. oben S. 785 und S. 833 Abbau des

¹ Die Neutralisationswärmen und die Wärmetönung bei der Harnstoffbildung aus Ammoniak sind bei den folgenden Berechnungen als unwesentlich nicht berücksichtigt. Die Neutralisationswärme pro Mol Ammoniumcarbonat beträgt nach THOMSEN 16,85, nach BERTHELOT 10,7 Cal.; die Umbildung des Ammoniumcarbonats in Harnstoff ist ein endothermischer Prozeß; pro Mol werden 10,2 Cal. gebunden. Zitiert nach GEELMUYDEN: Erg. Physiol. 24, 13 (1925).

Alanins). Die Umbildung der Ketonssäure zum Aldehyd erfolgt fast ohne jede Wärmetönung, die Verbrennungswärmen von Brenztraubensäure (280 Cal) und Acetaldehyd (279 Cal) sind beinahe identisch. Die Überführung des Aldehyds in die Fettsäure ist dagegen ein ausgesprochen exothermischer Vorgang (Verbrennungswärme der Essigsäure 209 Cal). Immerhin ergibt sich, daß die Fettsäure den größten Teil der in der Aminosäure gegebenen chemischen Energie noch in sich enthält, in dem Fall Alanin $\rightarrow$ Essigsäure von 388 Cal noch 209 Cal. Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß mit dem Ammoniak eine nicht ausgenutzte – und vom tierischen Organismus überhaupt nicht ausnutzbare – Energiemenge von 91,6 Cal abgespalten worden ist. Die gesamte auf dem Wege Alanin $\rightarrow$ Essigsäure gewonnene Energiemenge beträgt also nur $388 - (209 + 92) = 87$ Cal, d. s. rund 21% der gesamten oder 29% der ausnutzbaren Energie des Alanins (siehe schematische Darstellung S. 833 beim Alanin). Bei den höheren Aminosäuren ist die in den resultierenden Fettsäuren verbliebene Energiemenge noch größer.

Die Energiemenge, die bei dem Abbau der Aminosäuren zu den nächst niederen Fettsäuren frei wird, dürfte bei der „spezifisch-dynamischen Wirkung“ der Eiweißkörper mit beteiligt sein. Nach den Untersuchungen von Lusk und seinen Mitarbeitern scheint es jedoch, als ob die weiteren Umbildungsvorgänge am „Rest“ (Zuckerbildung) hierbei noch wesentlicher sind (s. S. 846).

Über die *Hilfsmittel*, die dem Organismus zur Durchführung dieser desaminierenden, decarboxylierenden und oxydativen (resp. dehydrierenden) Prozesse zur Verfügung stehen, ist wenig sicheres bekannt. Seit Hofmeister¹ die große Bedeutung der *Fermente* als Werkzeuge des tierischen Stoffwechsels besonders betont hat, haben viele Autoren an dem Gedanken festgehalten, es müsse sich auch hier, insbesondere bei der Desaminierung, um enzymatische Prozesse handeln. Doch haben sich solche Enzyme trotz aller Bemühungen bisher nicht sicher feststellen lassen.

O. Löwy² und Jacoby³ haben gefunden, daß bei der Autolyse der Leber festgebundener N in lockergebundenen übergeht. Sie haben diesen Vorgang als einen fermentativen aufgefaßt. Doch ist nicht bewiesen, daß es sich dabei um NH_3 -Abspaltung von Aminosäuren-N handelt. Das gebildete Ammoniak kann aus Aminopurinen stammen oder aus Amidon (Asparagin, Glutamin, Harnstoff), oder endlich kann es durch den Zerfall N-haltiger Ringe (Histidin) entstanden sein. Lang³ hat verschiedenen autolysierenden Organen einzelne Aminosäuren zugesetzt und die Zunahme des mit MgO austreibbaren NH_3 bestimmt. Aus Amidon (Asparagin, Glutamin) wurde der Amid-N vollständig abgespalten („Asparaginase“). Bezüglich der Abspaltung von Amino-N aus Aminosäuren waren die Befunde verschieden. Eine Reihe von Versuchen verlief völlig negativ, z. B. mit Phenylalanin in Leber, Glykokoll in Milz und Lymphdrüsen; in anderen stieg die Menge des austreibbaren NH_3 etwas an, am stärksten mit Leucin in Leber. Aber auch diese Steigerung war doch verhältnismäßig geringfügig. Dazu kommt, daß fast ausschließlich die antiseptische Autolyse verwendet wurde, von der heute bekannt ist, daß die Mitwirkung von Bakterien nicht ausgeschlossen ist. G. Bostrock³ hat die Befunde Langs im wesentlichen bestätigt. Dagegen haben spätere Untersucher, die z. T. mit aseptischer Autolyse arbeiteten, eine Desaminierung von zugesetzten Aminosäuren in autolysierenden Organen ver-

¹ Hofmeister, F.: Die chemische Organisation der Zelle. Braunschweig 1901.

² Löwy, O.: Hoppe-Seylers Z. **25**, 54 (1898). – Jacoby, M.: Ebenda **30**, 149 (1898).

³ Lang, S.: Hofmeisters Beitr. **5**, 321 (1904). – Bostrock, G.: Biochemie, **J.** **6**, 48 (1912).

mißt¹. Die Abspaltung von Amid-N hat dagegen von verschiedenen Seiten Bestätigung gefunden².

Eine Zeitlang schien es, als ob die Tyrosinase, die in manchen tierischen Organen vorkommt, ein desaminierendes Enzym als Teilenzym enthalte. Die Schlüsse, die zu dieser Ansicht geführt hatten, beruhten jedoch auf Versuchsfehlern (s. S. 873, Abbau des Tyrosins).

Somit entbehrt die Annahme von besonderen desaminierenden Enzymen der Gewebe derzeit jeder gesicherten Grundlage.

THUNBERG³ untersuchte die Oxydation von Aminosäuren in vitro bei Ausschluß von O durch Organbreie, (zerkleinerte gewaschene Froschmuskeln) denen er als O-Acceptor Methylenblau zusetzte; das Methylenblau geht dabei, wenn oxydierbare Stoffe zugegen sind — „H-Donatoren“ — in die farblose Leukoverbindung über. THUNBERG untersuchte mit dieser Froschmuskel-Methylenblau-Methode eine Reihe von Aminosäuren. Eine Anzahl von Aminosäuren haben sich dabei nicht als H-Donatoren erwiesen. Andere, wie Glutaminsäure und Alanin dagegen wurden durch das System oxydiert. AHLGREN³ hat auch mit Valin und mit Cystin positive Resultate erhalten, bei Verwendung nicht gewaschener Muskulatur auch mit Asparaginsäure. Die Umwandlungsprodukte der Aminosäuren wurden nicht untersucht. Als sicher kann nur gelten, daß eine Dehydrogenisierung stattgefunden hat; ob auch Ammoniak abgespalten wurde, ist ungewiß. Ähnlich wie Methylenblau wirken auch andere Farbstoffe, so z. B. das grüne Pigment aus der in Pflanzen vorkommenden Chlorogensäure.

WARBURG⁴ zeigte, daß Eisen in bestimmter Bindung an N-haltige Substanzen (Häminkohle oder Kohle aus Bismarckbraun) imstande ist, Aminosäuren in vitro zu oxydieren (dagegen nicht Zucker und Fett). Dabei entsteht NH_3 und CO_2 . WARBURG stellt die These auf, daß der molekulare O das 2-wertige Eisen zu höherwertigem Fe oxydiert, und dieses dann unter Rückbildung von 2-wertigem Fe mit organischen Substanzen (Aminosäuren) reagiert. Da die Zellen Fe in genügender Menge enthalten, und die beobachtete Wirkung in vitro durch Blausäure ebenso gehemmt wird wie die Oxydation in vivo — WARBURG nimmt als Ursache der Hemmung Bildung komplexer Eisen-Cyan-Verbindungen an — so kann man annehmen, daß diese Oxydation der Aminosäuren im Reagensglase das Geschehen im lebenden Organismus nachahmt. Doch sind auch hier die Produkte der Oxydation noch nicht genauer untersucht worden.

Die Modellversuche von WIELAND sind bereits oben besprochen worden. Sie zeigen, daß bei Gegenwart geeigneter H-Acceptoren die Dehydrierung von Aminosäuren und die NH_3 -Abspaltung bei Zimmertemperatur ohne Mitwirkung besonderer Enzyme möglich ist. Ob im Organismus derartige H-Acceptoren in genügendem Ausmaße zur Verfügung stehen, ob der Dehydrierungsweg im Organismus dem im Reagensglas entspricht (s. auch S. 787, Aldiminbildung), muß vorderhand dahingestellt bleiben. Ein Unterschied scheint darin zu liegen, daß nach WIELANDS Versuchen die Organe (Leber) die Fähigkeit besitzen, Keton-

¹ LEYEN, P. A. u. G. M. MEYER: J. of biol. Chem. **15**, 475 (1913); **16**, 555 (1914). — MC CANCE, R. A.: Biochemic. J. **18**, 486 (1924). — LUCK: Ebenda **18**, 814 (1924). — GYÖRGY, P. u. H. RÖTHLER: Biochem. Z. **173**, 334 (1926).

² FÜRTH u. FRIEDMANN: Biochem. Z. **26**, 435 (1910). — LUCK: Siehe unter ¹. — Siehe auch CLEMENTI: Arch. internat. Physiol. **19**, 369 (1922).

³ THUNBERG, S.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **40**, 1 (1920). — AHLGREN, G.: Acta med. scand. (Stockh.) **57**, 508 (1923). — C. r. Soc. Biol. **90**, 1187 (1924).

⁴ WARBURG, O.: Biochem. Z. **152**, 479 (1924).

⁵ WOHLGEMUTH, J.: Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 2065 (1905). — ABDERHALDEN, E. u. Y. TERUCHI: Hoppe-Seylers Z. **47**, 159 (1906). — ABDERHALDEN, E. u. F. SAMUELY: Ebenda **47**, 346 (1906).

säuren zu decarboxylieren; hier könnte es sich um eine echte Enzymwirkung handeln (s. oben S. 791).

Dem geschilderten Abbau unterliegt regelmäßig diejenige *optische Modifikation* der Aminosäuren, die *im Eiweiß* vorkommt; die optischen Antipoden werden dagegen nur schwer oder gar nicht angegriffen, und kommen infolgedessen unverändert zur Ausscheidung. Führt man das inaktive Gemisch zu, so erscheint ebenfalls die nicht natürliche optisch aktive Form wieder im Harn (z. B. dl-Leucin das d-Leucin). — Auch in Versuchen mit *körperfremden Aminosäuren* wird regelmäßig nur die eine der beiden optischen Formen vom Organismus leicht angegriffen. Von der inaktiven Phenylaminoessigsäure wird z. B. der (—)-Anteil desaminiert und in Phenylglyoxylsäure, (—)-Mandelsäure und Benzoesäure verwandelt; der (—)-Anteil erscheint unverändert im Harn¹. Von der Phenylaminobuttersäure wird gleichfalls der (—)-Anteil angegriffen, die (—)-Modifikation als solche wieder ausgeschieden¹. Danach muß man auch bei den körperfremden Aminosäuren immer die eine Form als die dem Organismus *adäquate* bezeichnen. Man darf daraus wohl schließen, daß auch der Abbaumechanismus asymmetrisch ist und daß sein Bau der körperadäquaten Konfiguration entspricht, „wie der Schlüssel dem Schloß“; weiter, daß die sterische Konfiguration der entscheidenden CHNH₂-Gruppe der körperadäquaten Formen aller Aminosäuren — mögen sie körpereigen sein oder körperfremd — die gleiche ist.

Lokalisation der Desaminierungs-Decarboxylierungsprozesse. Die Frage nach dem Ort dieser Vorgänge hat die engsten Beziehungen zu dem Problem der Lokalisation der Harnstoffbildung. Es ist klar: wenn in einem Organ, etwa in der Leber, die Bildung von Harnstoff aus Aminosäuren nachgewiesen ist, so muß als Teilprozeß auch die Desaminierung in diesem Organ vor sich gehen. Trotzdem ist es zweckmäßig, die beiden Prozesse möglichst scharf auseinanderzuhalten, was in der Literatur nicht immer geschehen ist.

Desaminierungsvorgänge finden mit Sicherheit in der *Leber* statt. Sie sind im isolierten überlebenden Organ nachgewiesen worden. O. NEUBAUER und H. FISCHER² haben den Übergang von Phenylaminoessigsäure in Phenylglyoxylsäure in der durchströmten Hundeleberargetan. Auch der umgekehrte Prozeß, die Aminierung von Ketonensäuren, ist von EMBDEN in der Hundeleber nachgewiesen worden. Die Desaminierung in der Leber wird weiter dadurch sichergestellt, daß Aminosäuren in dem überlebenden Organ Harnstoff liefern³; ferner durch die Kynurensäurebildung in der künstlich durchbluteten Leber nach Zusatz von Tryptophan⁴.

O. MEYERHOF und seine Mitarbeiter⁵ haben gefunden, daß die Atmung der isolierten Warmblüterleber (Ratte) durch Zusatz von Aminosäuren, vor allem von Alanin, gesteigert wird. Dabei findet eine Abspaltung von Ammoniak statt; wieder am stärksten beim Alanin, z. B. NH₃-Bildung pro Gramm und Stunde

mit Zusatz von Alanin:	0,33 mg — 0,73 mg — 0,256 mg
ohne Zusatz:	0,13 „ — 0,10 „ — 0,35 mg;

bei Sauerstoffmangel (Stickstoff-Atmosphäre) ist sie stark herabgesetzt.

¹ NEUBAUER, O.: Zitiert auf S. 780. — KNOOF, F. u. KERTESS: Zitiert auf S. 778.

² NEUBAUER, O. u. H. FISCHER: Hoppe-Seylers Z. **67**, 230 (1910). — EMBDEN u. Mitarbeiter: Zitiert auf S. 758.

³ SALASKIN: Hoppe-Seylers Z. **25**, 128 (1898). — JANSSEN, B. C. P.: J. of biol. Chem. **21**, 557 (1915). — LOFFLER, W.: Biochem. Z. **85**, 230 (1918). — Einzelne Aminosäuren (Lysin, Ornithin) werden in der durchströmten Leber nicht angegriffen (FELIX u. ROTHLE: Hoppe-Seylers Z. **143**, 133 (1925).

⁴ MATSUOKA u. TAKAMURA: J. of Biochem. **1**, 175 (1922).

⁵ MEYERHOF, O., K. LOHMANN u. R. MEIER: Biochem. Z. **157**, 459 (1925).

Andere Aminosäuren zeigten viel geringere Wirkung. Glykokoll steigerte die Atmung kaum, Glutaminsäure und Tyrosin nicht sicher. Tyrosin und Phenylalanin vermehrten auch die NH_3 -Abspaltung nur wenig. Glykokoll, Leucin und Asparaginsäure überhaupt nicht deutlich. Daraus scheint eine gewisse Sonderstellung des Alanins hervorzugehen, die wahrscheinlich in seinen besonders engen Beziehungen zum Zucker- und Milchsäurestoffwechsel begründet ist. Asparagin war zwar sehr wirksam, steigerte die Atmung und ganz besonders die NH_3 -Bildung (auf das 10fache). Dabei handelte es sich aber offenbar — wie die negativen Versuche mit Asparaginsäure dartun — um eine Abspaltung des Amid-, nicht des Amino-N. Es ist von Interesse, daß diese NH_3 -Bildung aus Asparagin auch anaerob stattfand. Das ist wohl verständlich, denn hier handelt es sich um einen einfachen hydrolytischen, und nicht wie bei der Desaminierung um einen oxydativen Prozeß.

Schon früher hatten Experimente von BARCROFT und SHARE¹ über den Gasstoffwechsel der Leber bewiesen, daß in diesem Organ nach der Nahrungsaufnahme Prozesse stattfinden, die mit O-Verbrauch verknüpft sind. Durch vergleichende Analyse des O-Gehaltes von Blut aus Leberarterie, Pfortader und Lebervene bei Katzen stellten sie fest, daß die Leber während der Verdauung beträchtlich mehr O verbraucht als im Nüchternzustande (0,024–0,050 gegen 0,005–0,018 ccm pro Gramm und Minute). Auf welche Stoffwechselveränderungen dieser O-Mehrverbrauch zurückzuführen ist (Desaminierung, Zuckerbildung usw.) steht allerdings noch nicht fest.

Daß die Leber nicht nur die Desaminierung, sondern auch die Decarboxylierung und darüber hinaus weitere Veränderungen an dem Aminosäurenrest durchzuführen vermag, ergibt sich aus den Versuchen der EMBDENschen Schule über die Acetonkörperbildung, ebenso auch aus der Kynurensäurebildung in dem isolierten Organ.

KOTAKE und seine Mitarbeiter²) haben den Desaminierungsprozeß bei Kaninchen untersucht, bei denen die histiocytären Zellen, also insbesondere die *Reticuloendothelien* (KUPFFERSche Sternzellen) durch Carmin vital gefärbt und so „blockiert“ worden waren. Solche Tiere bauten reichlich gefüttertes Phenylalanin und l-Tyrosin in geringerem Maße ab als normale. In einigen Fällen war — im Gegensatz zu gesunden Tieren — keine Ketonsäure im Harn nachzuweisen. Dagegen schied ein solches Tier relativ große Mengen der Alkoholsäure (p-Oxyphenylmilchsäure) aus. Durchblutungsversuche mit Phenylalanin an vitalgefärbten Lebern ergaben, daß die Acetonbildung aus Phenylalanin nicht gelitten hatte. Auf Grund dieser Befunde nimmt KOTAKE an, daß die oxydative Desaminierung in die histiocytären Zellen zu verlegen sei, während die eigentlichen Parenchymzellen der Leber imstande seien, eine hydrolytische Desaminierung zu besorgen (s. S. 922, Nebenwege des Abbaus). Diese Hypothese bedarf jedoch noch weiterer Stützen. Frühere Versuche haben ergeben, daß die (–)-p-Oxyphenylmilchsäure ziemlich schwer verbrennlich ist und in der überlebenden Leber nur wenig Aceton liefert. Das spricht nicht gerade dafür, daß sie in den vital gefärbten Lebern als Zwischenprodukt bei der Acetonbildung auftritt. Von Interesse ist, daß bei den vital gefärbten Tieren die Harnstoffbildung nicht gelitten hatte.

Aus all den Versuchen, die die Desaminierung und Decarboxylierung in der Leber beweisen, kann aber nicht geschlossen werden, daß sie das *einzige Organ* ist, welches diese Prozesse durchzuführen vermag. Durchblutungsversuche mit *anderen Organen* sind nicht in genügend großer Zahl ausgeführt worden. EMBDEN und KALBERLAH³ konnten weder im Muskel, noch in der Lunge Acetonbildung

¹ BARCROFT, J. u. L. E. SHARE: J. of Physiol. **45**, 296 (1912).

² KOTAKE, Y., Y. MASAI u. Y. MORI: Hoppe-Seylers Z. **122**, 220 (1922). — KOTAKE, Y.: Ebenda S. 241.

³ EMBDEN, G. u. F. KALBERLAH: Hofmeisters Beitr. **8**, 1 (1906).

nachweisen. Damit ist aber ein Abbau von Aminosäuren bis zur Fettsäurestufe nicht ausgeschlossen. Außerdem wurden diese Versuche ohne Zusatz von Aminosäuren ausgeführt, und es ist fraglich, ob die überlebenden Organe genügend freie Aminosäuren enthalten, resp. gebildet haben. Auch ist die Durchblutungstechnik bei diesen Organen schwieriger als bei der Leber mit ihren weiten Gefäßen, und es ist überhaupt mißlich, aus negativen Versuchen bindende Schlüsse zu ziehen.

Eine Reihe von Beobachtungen weisen auf Desaminierungsvorgänge auch in anderen Organen hin. So wurde festgestellt, daß das venöse Blut allgemein mehr Ammoniak enthält als das arterielle (s. S. 799, Ammoniak). Ferner liefern *Muskeln* und besonders *Nerven* in isoliertem Zustand recht beträchtliche Mengen von NH_3 ¹⁾. Daß es sich hierbei um echte Lebensvorgänge handelt, ergibt sich daraus, daß die NH_3 -Bildung während der Tätigkeit stark zunimmt. Die NH_3 -Bildung in Organschnitten ist neuerdings von WARBURG²⁾ und seinen Mitarbeitern quantitativ untersucht worden. Sie fanden sie um so stärker, je stärker glykolytisch wirksam die Gewebe waren. Pro Milligramm Gewebe und Stunde betrug die NH_3 -Bildung (ausgedrückt in Kubikzentimeter NH_3 als Gas) Schilddrüse: 0; Leber: 0,07; Pankreas: 0,11; Thymus: 0,31; Hoden: 0,23; 5-tägiger Hühnerembryo: 0,46; Rattencarcinom: 0,8–1,0; graue Hirnsubstanz: 1,4; Netzhaut: 1,2 cmm (die Niere bildet auch viel NH_3 , 0,7 cmm, doch handelt es sich bei ihr um Ausschwemmung). Unter anaeroben Bedingungen entspricht 1 Mol gebildeten Ammoniaks etwa 8 Mol verschwundenen Sauerstoffs, ein Verhältnis, das bei Verbrennung von Eiweiß zu erwarten ist. Unter anaeroben Bedingungen wurde die NH_3 -Bildung geringer, hörte aber nicht auf. Doch bleibt bei all diesen Beobachtungen fraglich, ob das abgespaltene NH_3 aus Aminosäuren stammt. Für den Fall des tätigen Muskels hat EMBDEN neuerdings sogar mit Sicherheit nachgewiesen, daß es sich um eine Desaminierung von Purinsubstanz (Adenosinphosphorsäure) handelt.³⁾

HIRUMA⁴⁾ fand, daß Erythrocyten aus einer Glykokollösung Aminostickstoff aufnehmen, und daß dann beim weiteren Stehen der Aminosäuregehalt wieder sinkt. Er schließt daraus auf einen Aminosäurenabbau; der NH_3 -Gehalt zeigte allerdings nur eine unbedeutende Steigerung.

Man hat versucht, aus der Verteilung der Aminosäuren nach ihrer Zufuhr Schlüsse auf den Ort ihrer Verarbeitung zu ziehen. VAN SLYKE und MAYER haben aus solchen Untersuchungen eine beherrschende Stellung der Leber für den Aminosäurenabbau ableiten wollen (siehe oben S. 713 und unten S. 818), FOLIN und seine Mitarbeiter sind zu nahezu entgegengesetzten Folgerungen gekommen (siehe S. 712 und unten S. 819). GOTTSCHALK und NONNENBRUCH⁵⁾ haben Kaninchen und Hunden Aminosäurengemische (Rektamin) intraduodenal infundiert und dann das zu- und abfließende Blut der Leber vergleichend untersucht. Sie bestimmten den Rest-N und den Harnstoff-N; die Differenz, den „Nichtarnstoff-Rest-N“ nahmen sie als Maß für den Gehalt an Aminosäuren. Er stieg nach der Aminosäurezufuhr im Blut von Pfortader, Lebervenen und peripheren Venen in annähernd gleicher Weise an, z. B. von dem Ausgangswert 20/mg% innerhalb 110 Minuten auf 44 in der v. portae, 48 in der v. hepatis und 32 in der v. cava inf. Später stieg (bei Hunden) auch der Harnstoff-N z. B. von 22 auf

¹⁾ TASHIRO, S.: Amer. J. Physiol. **60**, 519 (1922). — LEE, O. P. u. S. TASHIRO: Ebenda **61**, 144 (1922). — MEYERHOF, O., K. LOHMANN u. R. MEIER: Biochem. Z. **157**, 459 (1925).

²⁾ WARBURG, O., K. POSENER u. E. NEGELEIN: Biochem. Z. **152**, 309 (1924).

³⁾ EMBDEN, G.: Klin. Wschr. **6**, 628 (1927). — EMBDEN, G. u. ZIMMERMANN, Hoppe-Seyler's Z. **167**, 137 (1927).

⁴⁾ HIRUMA, K.: Zitiert nach Kongr.-Zbl. inn. Med. **25**, 336 (1922).

⁵⁾ GOTTSCHALK, A. u. W. NONNENBRUCH: Arch. f. exper. Path. **96**, 115 (1922); **99**, 261, 270, 300 (1925); **105**, 134 (1925).

70 mg%. In dem Blute der Lebervenen waren also jedenfalls nicht weniger Aminosäuren als im Pfortaderblut¹; daraus schließen die beiden Autoren, daß die Leber bei der Verarbeitung der Aminosäuren keine dominierende Rolle spielt, daß sie sie nicht einmal retiniert. Trotzdem glauben sie, daß der Leber im Aminosäurestoffwechsel eine spezifische Funktion zukommt. Sie fanden nämlich, daß nach rektaler Verabfolgung von Rektamin starke Aminacidurie eintritt (Versuche am Menschen); sie erblicken diese besondere Funktion in einer „Umprägung“ der Aminosäuren, vielleicht einer lockeren Bindung an Serumsbstanz, die sie vor der Ausscheidung durch die Nieren schützen und für die Gewebszellen leichter angreifbar machen. Eine Schädigung dieser Funktion solle eine erhöhte Ausscheidung von Aminosäuren verursachen können. — Diese Versuche stehen in Widerspruch zu den Ergebnissen der amerikanischen Autoren, die eine Retention wenigstens eines Teiles der zugeführten Aminosäuren in der Leber ergeben haben. Sie leiden daran, daß für die Bestimmung des Aminosäuren-N eine indirekte Methode gewählt worden ist.

Am bedeutungsvollsten für die Entscheidung der Frage sind *Leberausschaltungsversuche*. Bei Eck-Fistel-Hunden fand FISCHLER² den Aminosäuregehalt des Harns durchschnittlich nur etwas höher als bei Normaltieren. ADLER³ sah nach der Zufuhr eines Aminosäuregemisches (2,1 g N als „Hapan“) bei solchen Tieren den Aminogehalt des Harns von 210–250 auf 335–819 mg ansteigen. Diese Zahlen reichen wohl nicht aus, um aus ihnen eine ausschließliche Bedeutung der Leber für den Aminosäurenabbau zu folgern. Andererseits bedeutet eine Eck-Fistel überhaupt keine Ausschaltung, sondern nur eine Umschaltung der Leber.

Eine wirkliche völlige Ausschaltung der Leber beim Säugetier ist erst MANN und MAGATH³ gelungen. Sie führten zuerst durch Anlegung einer „umgekehrten“ Eckschen Fistel (Anastomose zwischen Pfortader und unterer Hohlvene mit Unterbindung der letzteren) einen Kollateralkreislauf zwischen Pfortader und oberer Hohlvene herbei; in einer 2. Operation wurde die Pfortader unterbunden, in einer 3. die Leber mit dem anliegenden Teil der v. cava inf. vollständig exstirpiert. Sie konnten solche Hunde mit Zuckerinjektionen einige Zeit am Leben erhalten. Bei solchen Tieren sank der Harnstoffgehalt des Blutes stark ab (z. B. von 32 auf 14 mg%), ebenso der des Urins. Wurden beide Nieren entfernt, so blieb die sonst eintretende starke Zunahme des Blutharnstoffs aus. *Der Aminosäuregehalt des Blutes zeigte eine Zunahme*. Er stieg von etwa 5–7 auf 10 und 12 mg% (Methode VAN SLYKE). Auch der Aminogehalt der Muskeln nahm erheblich zu. Eingespritzte Aminosäuren wurden quantitativ wiedergefunden. Aus diesen Versuchen darf die überragende Bedeutung der Leber für den Aminosäurenabbau, insbesondere für den Desaminierungsprozeß, mit Sicherheit erschlossen werden. Daß andere Organe vielleicht in untergeordnetem Maße an diesen Vorgängen teilnehmen, ist jedoch auch nach diesem bedeutungsvollen Experimente wohl nicht mit Sicherheit auszuschließen.

Beim *Vogel* liegen die Dinge anscheinend etwas anders. Denn MINKOWSKI⁴ fand hier nach Leberexstirpation noch erhebliche Mengen von Ammoniak im Harn. Ferner stellten FALKENHAUSEN und SIWON⁴ fest, daß injizierte Amino-

¹ Die Zahlen zeigen, daß das Lebervenenblut sogar etwas mehr Amino-N enthält. Die beiden Autoren beziehen das auf gesteigerte Leberautolyse infolge Reizwirkung.

² FISCHLER, F.: *Physiol. u. Path. d. Leber*, 2. Aufl. 1925, 128. — ADLER: I.-Diss. Würzburg 1914.

³ MANN, F. C. u. TH. B. MAGATH: ASHER-SPIRO in *Erg. Physiol.* **23**, 1. Abt., 212 (1924). — BOLLMAN, J. L., F. C. MANN u. TH. B. MAGATH: *Amer. J. Physiol.* **69**, 371 (1924); **78**, 258 (1926).

⁴ MINKOWSKI, O.: *Arch. f. exper. Path.* **21**, 41 (1886). — Siehe auch S. LANG: *Hoppe-Seylers Z.* **32**, 320 (1901). — FALKENHAUSEN, M. v. u. P. SIWON: *Arch. f. exper. Path.* **106**, 126 (1925). — WEHRELE: *Biochem. Z.* **34**, 233 (1911).

säuren bei solchen Tieren rasch verschwinden; dabei tritt eine Vermehrung des Ammoniaks ein, aber keine Zunahme des Harnstoffs. Man kann aus diesen Ergebnissen folgern, daß die Vogelleber an der Desaminierung der Aminosäuren nicht vorherrschend beteiligt ist, wohl aber an der Harnstoffsynthese aus dem abgespaltenen Ammoniak (s. S. 820, Harnstoffbildung). WEHRLE¹ hatte bei entlebten Gänsen allerdings hohe Aminosäurenwerte im Harn gefunden und nach Zufuhr von Glykokoll eine viel beträchtlichere Steigerung als bei Normaltieren.

Neue Gesichtspunkte für das Problem der Desaminierung und ihre Lokalisation werden sich vielleicht aus der Erforschung der noch unbekannten *Ammoniak-Muttersubstanz des Blutes* ergeben, die von PARNAS und seinen Schülern aufgefunden worden ist (s. unten, Abschnitt Ammoniak). PARNAS selbst denkt an die Möglichkeit, daß es sich dabei um labile Oxydationsprodukte der Aminosäuren handelt (Iminosäuren?). Vielleicht wird sich dabei zeigen, daß das Blut doch mehr, als man bisher annimmt, an den Umsetzungen des intermediären Stoffwechsels beteiligt ist. Über Störungen der Desaminierung bei Kranken s. oben S. 689 und unter Harnstoffbildung S. 821.

Mit dem Desaminierungsvorgang wird der Amino-N. vermutlich in Form von Ammoniak, von dem „Aminosäuren-Rest“ abgespalten. Das Schicksal beider Teile ist demgemäß von dieser Stufe ab gesondert zu verfolgen. Zunächst soll das Schicksal des N. dann das sehr viel mannigfaltigere der „Reste“ besprochen werden.

2. Ammoniak².

Die Hauptquelle des Ammoniaks, das im Körper und in seinen Excreten gefunden wird, ist zweifellos das Eiweiß, wenn auch andere N-haltige Körpersubstanzen, wie Aminopurine, Pyrimidinsubstanzen, Pyrrole und die N-haltigen Lipide ebenfalls etwas Ammoniak liefern dürften.

Nach den Untersuchungen von NASSE, HAUSSMANN, KOSSEL und KUTSCHER, THERFELDER und CRAMER enthält das Eiweißmolekül etwas Ammoniak als Amid-N, d. h. in einer Form, die durch einfache Hydrolyse leicht als Ammoniak abgespalten werden kann³. Der größte Teil des Ammoniaks entsteht jedoch jedenfalls aus dem festgebundenen Amino-N der Aminosäuren; ein weiterer aus dem cyclisch gebundenen N mancher Bausteine (Histidin, Prolin, Tryptophan) und aus dem Glucosamin. Zweifellos ist das Ammoniak als wichtiges *intermediäres Produkt* bei dem Übergang dieser verschiedenen Formen des N in Harnstoff anzusehen.

Die Lehre von der Entstehung und Verteilung des Ammoniaks im Körper befindet sich gegenwärtig in einem Stadium völliger Umwälzung. Die früher gebräuchlichen Bestimmungsmethoden haben sich als mangelhaft erwiesen, besonders seit den Untersuchungen von PARNAS über die „Ammoniak-Muttersubstanz“ des Blutes.

Ammoniak im Blute und in den Organen. Die ersten umfangreichen, klassisch gewordenen Untersuchungen über den Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe wurden von der NENCKI-PAWLÓWSCHEN Schule an Hunden ausgeführt⁴. Diese

¹ Zitiert oben S. 796.

² Zusammenfassende Übersichten s. ALBERTONI, in Asher-Spiros Erg. Physiol. **19**, 594 (1921); ferner die Arbeiten von PARNAS und seinen Schülern: zitiert S. 798 u. 800. — MAGNUS-LEVY, A., in v. Noordens Handb. d. Path. d. Stoffw., 2. Aufl. **1**, 108 (1906).

³ Siehe ds. Handb. **3**, 215, 226 (1927).

⁴ NENCKI, M., PAWLÓW u. ZALESKI: Arch. f. exper. Path. **36**, 265 (1895); **37**, 26 (1895). NENCKI, M. u. PAWLÓW: Ebenda **38**, 215 (1896). — SALASKIN u. ZALESKI: Hoppe-Seyler's Z. **29**, 517 (1900). — NENCKI, M. u. ZALESKI: Ebenda **33**, 806 (1901). — HORODYNSKI, SALASKIN u. ZALESKI: Ebenda **35**, 246 (1901).

Forscher fanden im arteriellen Blut constant etwa 0,34 mg% $\text{NH}_3 - \text{N}$: im venösen Blute mehr: bei ernährten Tieren 0,58, bei hungernden 0,66, im Pfortaderblut noch mehr: 1,52 resp. 1,06 mg%. In den Organen wurde viel mehr NH_3 gefunden, zwischen 11 und 32 mg%; in der Magen- und Darmschleimhaut sowie in der Leber während der Verdauung mehr als in nüchternem Zustand. Daraus wurde geschlossen, daß die Desaminierung des Nahrungseiweißes in erheblichem Maße bereits in der Magendarmschleimhaut stattfindet, und daß die Leber die Aufgabe habe, das ihr vom Darm und von den anderen Organen zuströmende Ammoniak durch Überführung in Harnstoff zu entgiften. Untersuchungen an Hunden mit ECKscher Fistel schienen diese Auffassung zu bestätigen.

FOLIN und DENIS¹ haben mit einer neuen, weit besseren Bestimmungsmethode bei Katzen den erhöhten Gehalt des Pfortaderblutes bestätigt. Sie fanden aber, daß dieser höhere Wert hauptsächlich dasjenige Blut betrifft, das aus dem Dickdarm kommt. Deshalb bezogen sie ihn auf die bakterielle Zersetzung im Darmlumen. Damit schien der Vorgang für die Lehre vom intermediären Stoffwechsel sehr an Interesse eingebüßt zu haben.

NASH und BENEDICT² machten dann die überraschende Entdeckung, daß das Blut der Nierenvene besonders reich an Ammoniak ist. Es enthält z. B. 0,17 mg% gegen 0,07 in der V. cava und 0,04 in der Femoralarterie. Auf Grund dieses Befundes verlegten BENEDICT und NASH die Produktion von Ammoniak in die Niere (s. unten S. 805). Nach BLISS³, einem Schüler FOLINS, produzieren aber auch andere Organe NH_3 ; er fand auch das aus dem Pankreas und aus der Milz abfließende Blut reich an Ammoniak.

Andere Autoren, wie HENRIQUES und GOTTLIEB⁴, sowie FONTÈS und YOVANOVITCH⁴, leugneten überhaupt das Vorkommen von Ammoniak im kreisenden Blut.

Eine neue wichtige Tatsache bedeutete die schon erwähnte Entdeckung der *Ammoniak-Muttersubstanz* (AMS) im Blut durch PARNAS und HELLER⁵. Schon früher hatten MEDWEDEW⁵ und BARNETT⁵ auf die Bildung von Ammoniak im Blut aufmerksam gemacht. Aber erst die Arbeiten von PARNAS⁵ haben die wesentlichen Tatsachen festgelegt. PARNAS und HELLER fanden mit einer weiter verbesserten Methodik — sofort durchgeführte Destillation mit Wasserdampf im Vacuum bei bestimmtem Alkalescenzgrad — im frisch entnommenen Blut nur einen ganz niedrigen Ammoniakgehalt; beim Kaninchen z. B. 0,025—0,035 mg%: „präformiertes“ oder „aktuelles“ Ammoniak. Beim Stehen des Blutes nimmt dieser NH_3 -gehalt rasch zu, indem Ammoniak aus einer noch unbekannten Muttersubstanz neugebildet wird. Diese Ammoniakbildung verläuft hauptsächlich in den Erythrocyten, zum Teil aber auch im Plasma. Beim Kaninchen kommt sie bei einer Konzentration von etwa 2,2 mg% zum Stillstand. Die Differenz zwischen Anfangs- und Endwert ist ein Maß für die Menge der Muttersubstanz.

Das Blut verschiedener Tiere verhält sich grundsätzlich gleich. Alle untersuchten Blutarten enthielten Ammoniak und bildeten neues beim Stehen. Doch ergaben sich große quantitative Unterschiede. Ähnlich wie das Blut des Kanin-

¹ FOLIN, O. u. DENIS: J. of biol. Chem. **11**, 161 (1912).

² NASH u. BENEDICT: J. of biol. Chem. **48**, 463 (1921).

³ BLISS, S.: J. of biol. Chem. **67**, 109 (1926).

⁴ HENRIQUES u. GOTTLIEB: Hoppe-Seylers Z. **138**, 254 (1924). — FONTÈS u. YOVANOVITCH: C. r. Soc. Biol. **92**, 1406 (1925); **93**, 271 (1925).

⁵ MEDWEDEW: Hoppe-Seylers Z. **72**, 410 (1911). — BARNETT, G. D.: J. of biol. Chem. **29**, 458 (1917). — PARNAS, J. K. u. J. HELLER: Biochem. Z. **152**, 1 (1924). — PARNAS, J. K.: Ebenda **155**, 247 (1925). — PARNAS, J. K. u. M. TAUBENHAUS: Ebenda **159**, 298 (1925). — PARNAS, J. K. u. A. KLISIECKI: Ebenda **169**, 255 (1926); **173**, 224 (1926). — KLISIECKI, A.: Ebenda **172**, 442 (1926). — ADLERSBERG, D. u. M. TAUBENHAUS: Arch. f. exper. Path. **113**, 1 (1926).

chens, das sich durch seinen sehr geringen Gehalt an präformiertem Ammoniak, aber durch reichliche Neubildung auszeichnet, verhielt sich das Blut vom Schaf und vom Schwein, auch das vom Menschen (in diesem betrug das präformierte NH_3 0,003–0,040 mg%, durchschnittlich 0,0262 mg%; die Neubildung etwa 2 mg%). Pferd und Rind zeigten einen verhältnismäßig hohen Anfangswert (0,05–0,07 mg%), aber ein geringes Neubildungsvermögen (ca. 0,2 mg%). Beim Hund ergaben sich ziemlich erhebliche individuelle Unterschiede (Anfangswert einige hundertstel mg%; nach CHOLOPOFF¹ 0,01–0,02 mg%). Besonders rasch und reichlich erfolgte die Ammoniakbildung bei der Ente (Anfangswert 0,13, Endwert nach 25 Stunden 3,16 mg%).

Die Ammoniakmuttersubstanz selbst ist noch unbekannt. Sie ist nicht kolloidal, denn sie findet sich in dem mit Wolframsäure entweißten Blut; auch nimmt der Rest-N während des Stehens nicht zu. Mit Harnstoff ist sie nicht identisch, da dessen Menge keine der Ammoniakneubildung entsprechende Abnahme zeigt; auch wirkt Harnstoffzusatz nicht steigend auf die Entstehung des Ammoniaks. Sie gehört auch nicht zu den Aminosäuren, denn auch deren Menge nimmt nicht entsprechend ab. PARNAS denkt an instabile Oxydationsprodukte der Aminosäuren, auch an Purinkörper; (Adenosinphosphorsäure?) vielleicht handelt es sich um Carbaninsäure oder Cyansäure (s. S. 815 Harnstoffbildung). Die Ammoniakneubildung erfolgt auch in abgebundenen Teilen des Herzens und der großen Gefäße.

PARNAS und seine Mitarbeiter haben die *Topographie* des Ammoniaks und seiner Muttersubstanz in den verschiedenen Gefäßgebieten untersucht. Sie fanden beim Kaninchen an meisten präformiertes Ammoniak im Blut der Pfortader, bis zu 0,8 mg%, d. i. 30–40mal soviel wie im arteriellen Blut; besonders reich erwies sich das Blut der V. mesenterica coeci (bis zu 1,58 mg%); viel enthielt auch das aus Jejunum, Ileum und oberem Kolon kommende Blut, weniger das aus dem unteren Kolonabschnitt und aus dem Enddarm. PARNAS und seine Mitarbeiter bezeichnen nach diesen Beobachtungen in Übereinstimmung mit der NENCKI-schen Schule den Darm als die Hauptquelle des Blutammoniaks; sie betonen, daß sie im Gegensatz zu FOLIN und DENIS diesem Anteil des Ammoniaks nicht nur eine untergeordnete Bedeutung beimessen könnten. Dieses Ammoniak stammt zweifellos aus dem Darmlumen, ist also *exogener* Natur. Es ist sicher nicht etwa aus der AMS entstanden, da deren Menge im Pfortaderblut nicht entsprechend niedriger ist (Werte von 1,57 mg%). PARNAS und KLESICKI berechnen, daß in der Kaninchenleber täglich mindestens 0,3 g Ammoniak-N aus dem Darm entgiftet werden. Ähnliche Beobachtungen machte CHOLOPOFF¹ am Hund: im arteriellen Blut 0,01–0,02 mg%; in dem der Pfortader, besonders nach Fleisch-nahrung mehr, bis 0,055 mg%; in der Lebervene ungefähr so viel wie im arteriellen Blut. Auch Hunde mit Cöcalfistel zeigten die Vermehrung im Pfortaderblut.

Daß Ammoniak aber nicht nur im Darm, sondern auch in anderen Organen gebildet wird, kann man daraus entnehmen, daß das venöse Blut in der Regel mehr Ammoniak enthält als das arterielle. So fanden PARNAS und KLESICKI beim Hund im Carotisblut 0,04, im Jugularisblut 0,08 mg%. Es ist möglich, daß dieses Ammoniak aus der Muttersubstanz gebildet wird. Beim Kaninchen ist kein deutlicher Unterschied im NH_3 -Gehalt des arteriellen und des venösen Blutes nachweisbar. Nur das aus dem trächtigen Uterus abfließende Blut enthält hier besonders viel NH_3 (z. B. 0,28 mg%). Über den höheren Gehalt des Nieren-venenblutes s. unten bei Besprechung des Harnammoniaks S. 805.

¹ CHOLOPOFF, A. D.: Pflügers Arch. **214**, 320 (1926).

Nerven- und Muskelsubstanz bilden auch in isoliertem Zustand Ammoniak¹, es liegt hier sicher ein vitaler Prozeß vor; denn während der Tätigkeit ist diese Ammoniakbildung auf das doppelte bis dreifache des Ruhewertes gesteigert; durch Narkose wird sie herabgedrückt. TASHIRO schätzt die tägliche NH_3 -Bildung im menschlichen Nervensystem auf etwa 0,7 g. Die Ammoniakbildung im Muskel beträgt, auf die Gewichtseinheit bezogen, viel weniger, nur etwa $\frac{1}{13} - \frac{1}{14}$ von der im Nerven. Der NH_3 -Bildung im tätigen Muskel entspricht auch eine Zunahme des NH_3 im venösen Blut bei der Arbeit; z. B. bei Kontraktion der Vorderarmmuskeln im Blut der V. cubitalis auf das 2- bis 8-fache². Da jedoch nach den Feststellungen EMBDENS³ als Muttersubstanz des Muskelammoniaks die Adenosinphosphorsäure gelten muß, steht dieses NH_3 in keiner Beziehung zum intermediären Eiweißstoffwechsel.

Auf die Bildung von NH_3 in Organbreien (JACOBY, McCANCE, ARTOM⁴) kann kein besonderes Gewicht gelegt werden; deshalb, weil die Ergebnisse keine ganz einheitlichen sind, weil die Mitwirkung von Bakterien schwer auszuschließen ist, und weil es immer noch zweifelhaft bleibt, wie weit Beobachtungen an autolyisierenden Organen auf das lebende Gewebe übertragen werden dürfen (s. oben S. 725).

Die Erkenntnis von der Gegenwart einer ammoniakbildenden Substanz führt zu der Forderung, die früheren Angaben über den Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe unter verschiedenen Bedingungen einer Nachprüfung zu unterziehen. Die älteren Autoren haben neben dem präformierten Ammoniak immer einen — nach der angewendeten Technik wechselnden — Anteil der AMS mitbestimmt.

Für die Pathologie dürfte die genaue Erforschung der Veränderungen des vorgebildeten NH_3 wie der AMS neue Erkenntnisse bringen. Zunächst wurde von PARNAS festgestellt, daß bei *Sauerstoffmangel* eine Steigerung des vorgebildeten NH_3 im Blute eintritt. Zu dieser anoxämischen Hyperammoniamie ist vor allem auch der regelmäßige Anstieg des Blutammoniaks in der *Agone* zu rechnen. PARNAS und KLIESICKI⁵ zeigten, daß sie als Folge einer anoxämischen Schädigung der Leber zu deuten ist, denn vor allem ist das Lebervenenblut betroffen (0,36 mg%); auch bewirkt Drosselung der O-Zufuhr zur Leber durch Unterbindung der A. hepatica einen merklichen Anstieg des NH_3 in den Lebervenen und in der Carotis. Danach dürfte es sich um eine Störung der Harnstoffbildung in der Leber aus Portalammoniak handeln. ADLERSBERG und TAUBENHAUS⁶ haben in anoxämischen Zuständen bei Krankheiten ebenfalls Ammoniakzunahme im Blut beobachtet. Hunger steigert ebenfalls das Blutammoniak (PARNAS und KLIESICKI); ebenso experimentelle Acidose durch Säureinjektion (ADLERSBERG und TAUBENHAUS, PARNAS und KLIESICKI). Bei der diabetischen Acidose wurde dagegen der NH_3 -Gehalt des Blutes nicht erhöht gefunden⁶.

ADLERSBERG und TAUBENHAUS⁷ haben auch die AMS des Blutes bei Kranken bestimmt. Sie fanden sie vermindert bei Krankheiten, die mit einer relativen

¹ TASHIRO: Amer. J. Physiol. **60**, 519 (1922). — LEE, O. P. u. S. TASHIRO: Ebenda **61**, 244 (1922). — WINTERSTEIN, H. u. E. HIRSCHBERG: Biochem. Z. **156**, 138 (1925). — PARNAS, J. K. u. MOZOLOWSKI: Biochem. Z. **184**, 399 (1927).

² PARNAS, J. K., MOZOLOWSKI u. LEWINSKI: Biochem. Z. **188**, 15 (1927).

³ Zitiert oben S. 795.

⁴ JACOBY, M.: Hoppe-Seylers Z. **30**, 149 (1900). — McCANCE, R. A.: Biochemie. J. **18**, 486 (1925). — ARTOM, C.: Arch. internat. Physiol. **26**, 389 (1926). — S. auch GYRGY u. RÖHLER, Zitiert auf S. 892.

⁵ PARNAS, J. K. u. A. KLIESICKI: Biochem. Z. **173**, 224 (1926).

⁶ SCHENK, P.: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **39**, 261 (1927).

⁷ ADLERSBERG, D. u. M. TAUBENHAUS: Arch. f. exper. Path. **113**, 1 (1926). — TAUBENHAUS, M. u. O. STERNBERG: Wien. Arch. inn. Med. **13**, 89 (1926).

Steigerung der NH_3 -Ausscheidung einhergehen; so bei malignen Neoplasmen, chronischer Diarrhöe mit Unterernährung, perniziöser Anämie, besonders aber bei schweren Affektionen der *Leber* (bis auf 0,26 mg%). Diese Beobachtung weist nach ihnen auf die Leber als Bildungsstätte des AMS. Auch bei *Acidose* durch kohlehydratarme Kost und in der Regel auch bei acidotischen Diabetikern (Ausnahme: Koma!) verarmt das Blut an AMS.

Ammoniak im Harn.

Ammoniak in ionisierter Form findet sich in mäßiger *Menge* im normalen Urin: bei gewöhnlicher Kost zwischen 0,4–1,0 g pro Tag. Unter pathologischen Verhältnissen können die Zahlen sehr viel höher sein. Von den meisten Autoren wird besonderer Wert auf die *relative Ammoniakausscheidung* oder die „*Ammoniakzahl*“ (AZ) gelegt, d. i. den prozentischen Anteil des Harnammoniaks am Gesamt-N. Beim Gesunden liegt sie zwischen 3 und 5%. F. MÜLLER¹ hat darauf aufmerksam gemacht, daß dieser Ammoniakzahl keine wesentliche Bedeutung beizumessen sei, nur die absolute Höhe der Ammoniakausscheidung sei wesentlich. Denn der Ammoniak-N ist grundsätzlich nicht ein bestimmter Teil des umgesetzten Eiweiß-N, sondern eine Funktion der zu neutralisierenden Säuremenge (s. S. 802). MAGNUS-LEVY¹ hob demgegenüber hervor, daß eine gewisse Beziehung zum Eiweißumsatz dadurch gegeben sei, als das zersetzte Eiweiß vermöge seines S- und P-Gehaltes Schwefelsäure und Phosphorsäure, die beiden unter physiologischen Verhältnissen wichtigsten Säuren des Harns, liefere. — Jedenfalls ist die Bedeutung der relativen Ammoniak-erhöhung vielfach überschätzt worden. Besonders klar wird das bei Betrachtung der Verhältnisse im *Eiweißminimum*. Hier beträgt nach KRAUSS² die Ammoniak-N-Menge bei gesunden Erwachsenen nicht weniger als 10–20% des Gesamt-N (absolute Werte 4,0–6,1 mg pro Kilogramm). Danach ist es ohne weiteres verständlich, daß auch bei Kranken mit eingeschränktem N-Umsatz (Kachektische) vielfach hohe relative Ammoniakzahlen gefunden werden. Es ist aber nicht berechtigt, hier von einer eigentlich pathologischen Erhöhung zu sprechen.

Weder für die absolute noch für die relative Ammoniakausscheidung läßt sich ein bestimmter oberer Grenzwert angeben. Beide sind von der Art der Ernährung abhängig. Es wäre zweckmäßig, die Ammoniakausscheidung immer bei einer festgelegten „Probekost“ zu ermitteln.

Wie ist das Auftreten von Ammoniak, das doch ein charakteristisches „Zwischenprodukt“ des Stoffwechsels ist, im Harn zu erklären? Zunächst ist zu beachten, daß auch andere intermediäre Produkte im normalen und besonders im pathologischen Harn aufgefunden werden, wie Zucker, Milchsäure, Kreatin, Acetonkörper. Es ist recht wahrscheinlich, daß grundsätzlich alle intermediären Stoffe in den Harn übertreten, da absolut dichte Trennungsf lächen im Organismus nicht vorhanden sind; aber regelmäßig doch nur in minimalen Mengen. Auf diese Weise kann der nicht unbeträchtliche Ammoniakgehalt des normalen Harnes also kaum erklärt werden.

Die Annahme liegt nahe, daß infolge des begrenzten synthetischen Vermögens des Körpers, vor allem der Leber, ein Teil des intermediär gebildeten Ammoniaks der Harnstoffsynthese entgeht und deshalb als „Arbeitsrückstand“ unverändert ausgeschieden wird³. Danach wäre das Vorkommen von Ammoniak

¹ MÜLLER, FR.: Allg. Path. d. Ernährung in Leydens Handb. d. Ernährungstherapie, Berlin, 2. Aufl. 1903, 261. — MAGNUS-LEVY, A., in v. Noordens Handb. d. Path. d. Stoffw., 2. Aufl. 1, 114.

² KRAUSS, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. 150, 13 (1926).

³ WINTERBERG, H.: Hoppe-Seylers Z. 25, 202 (1898).

im Harn der Ausdruck einer physiologischen resp. pathologischen Insuffizienz der Harnstoffsynthese.

Der *physiologische* NH_3 -Gehalt des Harns kann jedoch keinesfalls in dieser Weise gedeutet werden. Denn es ist sicher, daß das Harnstoffbildungsvermögen des Körpers bei gewöhnlicher Ernährung bei weitem nicht erschöpft wird. Bei Zufuhr von sehr viel Eiweiß oder Aminosäuren oder auch von organischen Ammoniaksalzen zeigt sich vielmehr, daß der Organismus noch sehr viel mehr Harnstoff zu bilden instande ist. Nach den Beobachtungen MARFORI¹ können z. B. Hunde pro Kilogramm und Stunde 62,5–102 mg als milchsaures Salz gegebenes NH_3 entgiften (d. i. pro Tag und Kilogramm 1,5–2,5 g, auf einen Menschen von 70 kg umgerechnet 105–175 g NH_3 -N!)

Schon frühzeitig hat man erkannt, daß der Ammoniakgehalt des normalen Urines in erster Linie von ganz anderen Bedingungen bestimmt wird als von der Menge der verarbeiteten Eiweißspaltprodukte; nämlich von den *Aciditätsverhältnissen*.

WALTER², der unter SCHMIEDEBERG arbeitete, fand, daß Fleischfresser (Hunde) gegen Vergiftung mit Mineralsäuren sehr viel widerstandsfähiger sind als Kaninchen, und daß dieses Verhalten damit zusammenhängt, daß sie eingeführte Säuren mit Ammoniak zu neutralisieren und so auszusecheiden vermögen. So bewirkte z. B. 11 g Salzsäure eine NH_3 -Vermehrung, die 7,9 g Salzsäure entsprach. Das Ammoniak funktionierte hier als Schutzstoff, der den Körper vor dem Verluste an fixen Alkalien bewahrte. Diese Versuche brachten auch die Erklärung, warum zugeführte anorganische Ammoniaksalze beim Hund zum großen Teil als solche in den Harn übertreten, während Ammoniaksalze verbrennlicher organischer Säuren glatt in Harnstoff übergehen³ (s. S. 810, Harnstoffbildung). Anders verhielten sich Kaninchen; sie vermochten anorganische Säuren nicht durch Ammoniak zu entgiften; sie wandeln auch das an anorganische Säuren gebundene NH_3 in Harnstoff um, so daß z. B. Salmiak die Erscheinungen der Säurevergiftung herbeiführt⁴. Ähnliches gilt auch für das Huhn⁴. Der Mensch verhält sich wie der Hund. — Diese Erfahrungen leiteten zu der Vorstellung, daß der Ammoniakgehalt des normalen Menschen- und Fleischfresserurins ebenfalls als „*Neutralisationsammoniak*“ zu deuten ist. Der Beweis hierfür konnte leicht erbracht werden: Nach Zufuhr von Alkali sinkt der Ammoniakgehalt bis auf minimale Spuren. So bestimmte JANNEY⁵ nach Zufuhr von 60 g Natr. bic. bei einem gesunden Menschen einen Harnammoniakwert von 0,0086 mg pro Tag = 0,12% des Gesamt-N, d. i. praktisch = Null, da der Wert in die Fehlergrenzen der Bestimmungsmethode fällt. BECCARI⁵ erreichte beim Hund durch Darreichung von Natriumacetat Ammoniakwerte von 0,0034%, d. i. 0,06% des Gesamt-N.

Damit ist entschieden, daß das synthetische Vermögen des Körpers wohl ausreichen würde, um das intermediär gebildete Ammoniak *quantitativ* in Harnstoff zu verwandeln, und daß die Reaktion Ammoniumcarbonat $\rightarrow$ Harnstoff nicht etwa als umkehrbare Reaktion im Körper bei einem bestimmten Gleichgewichte haltmacht. Selbst bei gleichzeitiger Zufuhr von Harnstoff stieg die Ammoniakmenge nicht an, wenn es nur gelang, durch genügende Natrongabe

¹ MARFORI: Arch. f. exper. Path. **33**, 71 (1894).

² WALTER: Arch. f. exper. Path. **7**, 148 (1877).

³ Siehe auch F. P. UNDERHILL: J. of biol. Chem. **15**, 327 (1913).

⁴ POHL, J. u. E. MÜNZER: Arch. f. exper. Path. **43**, 28 (1899).

⁵ VAN DEN BERGH: Jb. Kinderheilk. N. F. **45**, 265 (1897). HASKINS, H. D.: J. of biol. Chem. **2**, 217 (1906). — JANNEY, N. W.: Hoppe-Seylers Z. **76**, 99 (1912). — BECCARI, s. ALBERTONI, in ASHER-SPIRO: Erg. Physiol. **19**, 594 (1921). — LICHTWITZ, L.: Hoppe-Seylers Z. **77**, 402 (1912).

den Urin auf dem gleichen Alkaleszenzgrade zu halten. LICHTWITZ hatte bei gleicher Versuchsanordnung das gleiche Resultat; in seinen Versuchen ohne Alkaligaben, besonders bei schwer Zuckerkranken, ist die Säurewirkung nicht ausgeschaltet. In der überlebenden Leber kann durch Harnstoffzusatz in der Regel ebenfalls keine Ammoniakbildung erzielt werden, so daß also auch hier die Umwandlung von Ammoniumcarbonat in Harnstoff eine praktisch irreversible Reaktion zu sein scheint¹. — Erst Zufuhr exzessiv großer Harnstoffmengen scheint eine Hemmung der Harnstoffsynthese zu bewirken. CATHCART² und ADDIS und BARNETT haben bei Kaninchen durch intravenöse Injektion von Harnstoff Steigerung des Blutammoniaks erzielt. PRZYLECKI³ erreichte bei Fröschen mit Blutharnstoffkonzentrationen von 2% noch keine Zunahme des Ammoniaks; erst bei Konzentrationen von 7—8% stieg der NH_3 -Gehalt auf das 10fache (4—6 mg%). Auch in Organbreien von Warmblütern wurde die Harnstoffsynthese erst bei einem Harnstoffgehalt von mehr als 7—9% gehemmt.

JANNEY wies auch auf den gleichsinnigen Verlauf der Ammoniakkurve und der Harnacidität hin. Eingehend hat dann HASSELBALCH⁴ die Bedeutung des Ammoniaks als Neutralitätsregulator studiert. Er stellte fest, daß unter normalen Verhältnissen bei demselben Individuum eine enge Beziehung besteht zwischen der Ammoniakzahl (d. i. dem prozentischen Anteil des NH_3 -N am Gesamt-N) und der Wasserstoffionenkonzentration des Harns. Trägt man beide Werte in ein Koordinatensystem ein, so ergibt sich eine Hyperbel, die bei verschiedenen Personen eine verschiedene Lage und Form hat. Die „reduzierte Ammoniakzahl“, d. i. die Ammoniakzahl bei $p_{\text{H}} = 5,8$, variiert bei verschiedenen Gesunden zwischen 2,2 und 5,5. Bei demselben Individuum ist sie praktisch konstant. Verschiebungen kommen vor bei kurzdauernder exzessiver Muskeltätigkeit und in der Schwangerschaft (Erhöhung der reduzierten Ammoniakzahl), im Kindesalter. Auch unter pathologischen Verhältnissen können Störungen eintreten. Eine solche „Dysregulation“ des NH_3 resp. der Neutralität wird von BISGAARD⁵ auf eine Störung der Parathyreoidea zurückgeführt. Er fand sie nach experimenteller Exstirpation des Organs, bei der postoperativen Tetanie des Menschen und bei Epilepsie. Störungen scheinen auch bei Nephritis vorzukommen⁶.

Aus der Abhängigkeit des Harnammoniaks von der Säurenbildung im Körper erklärt sich vor allem auch der *Einfluß der Ernährung* auf die Ammoniakabscheidung. Bei fleischreicher Kost wird verhältnismäßig viel NH_3 ausgeschieden, da die aus dem Eiweiß und den Nucleinen entstehenden Säuren (Schwefelsäure, Phosphorsäure) neutralisiert werden müssen. Weniger Ammoniak wird bei gemischter Kost ausgeschieden, noch weniger bei Pflanzenkost. Diese Feststellung bezieht sich auf die absolute NH_3 -Menge; die relative ist umgekehrt bei geringer Eiweißzufuhr hoch; am höchsten im Eiweißminimum. Bei Pflanzenkost ergeben sich wieder Unterschiede zwischen der Zerealienkost mit ihrem geringen Alkali-

¹ WAKEMAN, A. J. u. H. D. DAKIN: J. of biol. Chem. **9**, 327 (1911).

² CATHCART G. D.: Biochemie. **J.** **10**, 199 (1916).

³ PRZYLECKI, ST. J.: Arch. internat. Physiol. **24**, 13 (1924); **25**, 45 (1925).

⁴ Siehe auch KLEIN u. MORITZ: Dtsch. Arch. klin. Med. **99**, 162 (1910). — CAMERER, jun., W.: Z. Biol. **43**, 13 (1902). — SCHITTENHELM u. KATZENSTEIN: Z. exper. Path. u. Ther. **52**, 542 (1905). — BJORN-ANDERSEN u. LAURITZEN: Hoppe-Seylers Z. **64**, 21 (1910). — HASSELBALCH, K. A.: Biochem. Z. **74**, 18 (1916). — HUBBARD, R. S.: J. of biol. Chem. **58**, 711 (1924). — RAPELIN, R.: C. r. Soc. Biol. **92**, 1361 (1925). — Bull. Soc. de Chim. biol. **8**, 352 (1926).

⁵ BISGAARD und HENDRIKSEN: Zeitschr. Neur. Psych. **78**, 232 (1922); **83**, 469 (1923). — C. r. Soc. Biol. **89**, 999 (1923). — Acta med. scand. (Stockh.) **61**, 433 (1925). — TEGLEBOERG, STUBBE and MADSEN: S. Kongebzbl. ind. Med. **47**, 279 (1927). — C. r. Soc. Biol. **96**, 553 (1927).

⁶ VAN SLYKE, LINDER, HILLER, LEITER und McINTOSH: J. clin. Invest. **2**, 255 (1926).

gehalt und der Ernährung mit Früchten und Gemüsen. BOUCHEZ¹ fand bei Fleischkost 0,57—1,09 g NH₃ pro Tag; CORANDA 0,87 g; GÜMLICH 0,57—1,09 g NH₃ — N. Bei vegetabilischer Kost fand CORANDA 0,40, GÜMLICH 0,37—0,47 g. Auch die stündlichen Schwankungen der NH₃-Ausscheidung hängen von den Säureverhältnissen ab, wenn auch über die genauere Deutung noch keine Einigung erzielt ist. Die älteren Autoren bezogen den Einfluß der Mahlzeiten auf die HCl-Sekretion in den Magen, HASSELBALCH erklärt sie durch Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel².

Bei den Pflanzenfressern ist, wie erwähnt, die Fähigkeit, das NH₃ zur Neutralisation von Säuren heranzuziehen, nicht so deutlich wie bei Fleischfressern und beim Menschen. Ein grundsätzlicher Unterschied besteht jedoch nicht³. Im normalen Urin der Pflanzenfresser sind nur ganz geringe Ammoniakmengen vorhanden, aber nur so lange, als der Harn alkalisch ist. So enthält der alkalische Harn von Pferden, die mit Heu und Hafer gefüttert werden, nur 0,010—0,025 NH₃, entsprechend durchschnittlich 0,084% des Gesamt-N; wenn jedoch bei reiner Hafernahrung der Urin sauer wird, so nimmt das NH₃ plötzlich zu⁴. Dasselbe gilt von Hammeln und Kaninchen⁴. Hammel zeigen auch im Hungerzustand, wenn sie von ihrem eigenen Fleische leben müssen, eine gesteigerte NH₃-Ausscheidung. Bei eiweißreicher Kost haben Kaninchen bis zu einem gewissen Grad auch die Fähigkeit, eingeführte Säuren mit Ammoniak zu neutralisieren.

Quellen und Bildungsstätte des Harnammoniaks. Nach den Untersuchungen EPPINGERS⁵ scheint das Nahrungseiweiß bei der Lieferung des Neutralisierungsammoniaks eine besondere Stellung einzunehmen; dagegen soll der Organismus nicht imstande sein, aus seinem Gewebeeiweiß Ammoniak zu Neutralisierungszwecken zur Verfügung zu stellen. Durchgreifend kann dieser Unterschied nicht sein, denn im Eiweißminimum und im Hungerzustand erscheinen — besonders bei gleichzeitiger Acidose — doch recht beträchtliche Mengen von NH₃ im Harn. Nach EPPINGER kann auch der N eingegebener Aminosäuren wie Glykokoll, Alanin und Leucin als Neutralisierungsammoniak Verwendung finden. Eine besonders große Menge von Harnammoniak — und damit Säureentgiftung — hat EPPINGER nach Injektion von Harnstoff gesehen; er nimmt eine der Harnstoffsynthese entgegengesetzte Zersetzung des Harnstoffs an. Von POHL und MÜNZER sind allerdings die Versuchsergebnisse EPPINGERS bestritten worden⁶. Bezüglich einer rückläufigen Bildung von Ammoniak aus Harnstoff s. auch die obenerwähnten Arbeiten von CATHCART und PRZYLECKI (S. 803).

ARTOM⁶ macht darauf aufmerksam, daß Neutralisierungs-NH₃ auch aus Cyansäure entstehen könnte, die von manchen Autoren als Vorstufe des Harnstoffs angesprochen wird. Während die Cyansäure für gewöhnlich hydrolytisch in Harnstoff und Kohlensäure gespalten würde, $2\text{CONH} + \text{H}_2\text{O} = \text{CO}(\text{NH}_2)_2 + \text{CO}_2$, könnte sie bei Anwesenheit eines Überschusses von freier Säure Ammoniak liefern: $\text{CONH} + \text{H}_2\text{O} + \text{HX} = \text{NH}_4\text{X} + \text{CO}_2$. Eine experimentelle Begründung wird nicht gegeben. S. auch unten, Harnstoffbildung S. 815.

¹ BOUCHEZ: J. Physiol. et Path. gén. **14**, 46, 74 (1912). — CORANDA: Arch. f. exper. Path. **12**, 76 (1880). — GÜMLICH: Hoppe-Seylers Z. **17**, 10 (1893).

² CAMERER, jun., W.: Z. Biol. **43**, 13 (1902). — LOEB, A.: Z. klin. Med. **56**, 100 (1905) — Z. Biol. **55**, 167 (1911). — GAMMELTOFT: Hoppe-Seylers Z. **75**, 57 (1911). — HASSELBALCH: Zitiert auf S. 803.

³ WINTERBERG, H.: Hoppe-Seylers Z. **25**, 202 (1898).

⁴ BECCARI: Zitiert auf S. 802. — PALLADIN, A.: Pflügers Arch. **204**, 150 (1924).

⁵ EPPINGER, H.: Wien. klin. Wschr. **19**, 111 (1906). — Z. exper. Path. u. Ther. **3**, 530 (1906). — POHL, J. u. E. MÜNZER: Zbl. Physiol. **20**, 232 (1907).

⁶ ARTOM, C.: Arch. internat. Physiol. **26**, 389 (1926).

Man hat früher als selbstverständlich angenommen, daß die Niere das Ammoniak in ähnlicher Weise ausscheidet wie etwa den Harnstoff, die Harnsäure und das Kreatinin, d. h. daß ihr lediglich die Funktion zufalle, den mit dem Blute in großer Verdünnung zugeführten Exkretstoff in erhöhter Konzentration zur Ausscheidung zu bringen. Man wußte wohl, daß die Konzentration des Ammoniaks im Blute sehr gering ist, aber die Niere vollbringt auch bei anderen harnfähigen Stoffen oft sehr beträchtliche Konzentrationsleistungen. Durch die bahnbrechenden Untersuchungen von NASH und BENEDICT¹ erscheint jetzt die Frage in ganz neuem Lichte. Sie fanden bei Katzen und Hunden im Nierenvenenblut etwa doppelt soviel NH_3 wie in anderen Venen oder im arteriellen Blut; z. B. in der Nierenvene 0,17, in der V. cava 0,07, in der A. femoralis 0,04 mg%. Wenn sie die NH_3 -Ausscheidung durch künstliche Acidose (Säureinjektion oder Phlorrhizinvergiftung) steigerten oder durch Alkaligaben herabsetzten, so zeigten sich keine gleichsinnigen Veränderungen im Ammoniakspiegel des Blutes. (Auf den — trotz der so verschiedenen NH_3 -Ausscheidung — nahezu gleichen Ammoniakwert des Blutes von Fleisch- und Pflanzenfressern hatte schon früher BECCARI² aufmerksam gemacht.) Nierenausschaltung (Exstirpation oder Ureterunterbindung) bewirkte keine Steigerung des Blutammoniaks, dieses zeigte sogar auffällig niedrige Werte (0,03—0,12 mg%). Alle diese Befunde mußten zu dem Schluß führen, daß die Niere das Ammoniak nicht nur ausscheidet, sondern auch produziert, daß die *Neutralisation von Säuren durch Ammoniak eine Funktion der Niere ist*.

Die Ergebnisse von NASH und BENEDICT wurden durch PARNAS und KLIESICKI³ bestätigt. Diese fanden für „präformiertes“ Ammoniak folgende Werte: in der Nierenvene des Hundes: 0,19 mg%, in der V. jugularis 0,08, in der Carotis 0,042 mg%. Auch BLISS⁴ fand in der Nierenvene mehr Ammoniak als in der Nierenarterie. Er tritt jedoch der Ansicht, daß die Niere das Zentralorgan der Ammoniakbildung im Körper sei, entgegen. Denn er fand bei Hunden nach Nierenausschaltung durch Unterbindung der Nierengefäße einen Anstieg des Ammoniaks im Blut; ebenso nach Schädigung der Nieren durch Uran. Er betont ferner die erhebliche Ausscheidung von Ammoniak durch den Magen (Erbrechen). — CHOLOPOFF⁵ fand im Gegensatz zu NASH und BENEDICT im Nierenvenenblut nicht mehr NH_3 als im arteriellen Blut.

Auch AMBARD und SCHMID⁶ kamen zu dem Schlusse, daß das Harnammoniak in der Niere gebildet wird. Sie stützten sich dabei auf die Feststellung, daß die Ammoniakmenge des Harnes nicht die gesetzmäßige Abhängigkeit von der des Blutes erkennen lasse, die sie bei allen anderen Harnbestandteilen fanden. FONTÈS und YOVANOVITCH⁶, die im zirkulierenden Blut überhaupt kein Ammoniak nachweisen konnten, kommen naturgemäß auch zu der Ansicht, daß das Ammoniak in der Niere entstehe.

Aus welchem *Material* bildet die Niere das Ammoniak? NASH und BENEDICT dachten in erster Linie an den Harnstoff, in zweiter an die Aminosäuren des Blutes. Nach der Entdeckung der „Ammoniakmuttersubstanz“ im Blute durch PARNAS und HELLER liegt es jedoch am nächsten, in dieser auch die Quelle des Harnammoniaks zu vermuten. In diesem Sinne spricht auch die erwähnte Verarmung

¹ NASH jun., H. P. u. ST. R. BENEDICT: J. of biol. Chem. **48**, 463 (1921); **51**, 183 (1922). Hoppe-Seyler's Z. **136**, 130 (1924). — LOEB, R. F., D. W. ACHLEY u. E. M. BENEDICT: J. of biol. Chem. **60**, 491 (1924).

² BECCARI, zitiert nach ALBERTONI in Asher-Spiros, Erg. Physiol. **19**, 594 (1921).

³ PARNAS u. KLIESICKI: Biochem. Z. **169**, 254 (1926).

⁴ BLISS, S.: J. of biol. Chem. **67**, 109 (1926). — CHOLOPOFF: Zitiert auf S. 799.

⁵ AMBARD u. SCHMID: C. r. Soc. Biol. **86**, 604 (1922).

⁶ FONTÈS u. YOVANOVITCH: C. r. Soc. Biol. **92**, 1406 (1925); **93**, 271 (1925).

des Blutes an AMS bei Zuständen mit gesteigerter NH_3 -Ausscheidung (s. S. 801). Endgültige Beweise müssen aber erst noch erbracht werden.

Unter *pathologischen* Verhältnissen kann die Menge des Harnammoniaks bedeutend vermehrt sein. Die Deutung dieser Erscheinung ist Gegenstand eingehender Erörterungen gewesen. Von der nachträglichen Entstehung von NH_3 im Harn bei Bakteriurie und Cystitis (ammoniakalische Harn gärung) soll hier ganz abgesehen werden.

Die stärksten Grade von Ammoniakvermehrung fand man in schweren Fällen von Diabetes (BOUSSINGAULT u. a.). Die Ammoniakwerte können hier bis auf 12 g im Tag steigen, der prozentische Anteil am Gesamt-N bis auf 67%¹. Diese NH_3 -Steigerung ist durch die Untersuchungen hauptsächlich der NAUNYNSchen Schule dahin aufgeklärt worden, daß es sich um Neutralisationsammoniak handelt, das die pathologischen Säuren der Acetonkörpergruppe (Acetessigsäure, Oxybuttersäure) abzusättigen hat. Infolgedessen fehlt diese NH_3 -Vermehrung in den mit Acidose nicht komplizierten Fällen und geht in den Acidosefällen der Höhe der Acetonkörperausscheidung parallel; bei Zufuhr von fixen Alkalien fällt sie ab. Dieses Ammoniak stammt zweifellos letzten Endes aus dem N der Aminosäuren und entgeht infolge der Verwendung zur Säureneutralisierung der Synthese zu Harnstoff. Ob bereits fertiger Harnstoff noch als Quelle für solches Neutralisationsammoniak dienen kann, soll weiter unten erörtert werden.

Ferner fand man Vermehrung des Harnammoniaks bei verschiedenen *Leberkrankheiten* (HALLERVORDEN)². STADELMANN² fand in allen Fällen von interstitieller Hepatitis eine ausgesprochene relative, manchmal auch eine absolute Vermehrung des Ammoniaks; auch bei akuter Leberatrophie und bei Phosphorvergiftung wurden hohe Zahlen beobachtet (bis zu 37% des Total-N). Manche Autoren, wie STADELMANN, betrachteten diese Ammoniakvermehrungen als Folge der durch die Lebererkrankung gestörten Harnstoffbildung. MÜNZER³ hat jedoch den Beweis geführt, daß es sich auch hier im wesentlichen um Neutralisationsammoniak handelt. Durch Zufuhr von Alkalien konnte er die erhöhten NH_3 -Werte erheblich herunterdrücken (z. B. von 16,56 auf 6,2% des Total-N). Man hat bei schweren Leberaffektionen auch pathologische Säuren im Urin aufgefunden, so die Oxyphenylmilchsäure, Milchsäure, Acetonkörper, Vermehrung der Fettsäuren.

Auch die Ammoniakvermehrungen bei einer Reihe von anderen Zuständen, z. B. im Hunger, bei malignen Neoplasmen, Kramp fzuständen usw. lassen sich befriedigend durch die bestehende Acidose erklären. Es ist bis jetzt kaum eine Form pathologischer NH_3 -Vermehrung bekannt geworden, bei der diese Erklärung nicht ausreichte. ADLERSBERG und TAUBENHAUS⁴ vertreten allerdings die Anschauung, daß es doch Steigerungen des Harnammoniaks nicht acidotischen Ursprungs gäbe. Sie rechnen dazu namentlich die Hungerosteopathie, die sie im Anschluß an die chronische Unterernährung der Nachkriegszeit in Wien beobachteten. Es handelte sich dabei aber lediglich um Steigerungen der „relativen“ Ammoniakausscheidung, die nach dem oben Gesagten nur wenig beweist. Durch Zufuhr von Alkalien konnten sie die Ammoniakausscheidung herabdrücken, aber nicht auf so niedrige Zahlen wie beim Gesunden.

Die neuen Fortschritte in der Physiologie des Harnammoniaks haben auch das Verständnis seiner pathologischen Veränderungen gefördert. Wenn das Am-

¹ NOORDEN, C. v.: Handb. d. Path. d. Stoffw., 2. Aufl. **2**, 89 (1907).

² HALLERVORDEN: Arch. f. exper. Path. **12**, 237 (1880). — STADELMANN, E.: Ebenda **11**, 419 (1883). — MAGNUS-LEVY, A.: Ebenda **42**, 149 (1899); **45**, 389 (1901).

³ MÜNZER, E.: Arch. f. exper. Path. **33**, 164 (1894). — Dtsch. Arch. klin. Med. **52**, 199. (1894). — Siehe auch WEINTRAUD: Arch. f. exper. Path. **31**, 30 (1893).

⁴ ADLERSBERG, D.: Biochem. Z. **132**, 2 (1922). — ADLERSBERG, D. u. TAUBENHAUS: Arch. f. exper. Path. **113**, 1 (1926).

moniak im Gegensatz zu den anderen N-haltigen Exkretstoffen erst in der Niere gebildet wird, so ist verständlich, warum die starke NH_3 -Ausscheidung bei der Acidose nicht oder doch nicht regelmäßig mit einer entsprechenden Vermehrung des Ammoniaks im Blute einhergeht. Ferner ist nun klar, warum bei Retention der N-haltigen Harnbestandteile im Blut infolge von Niereninsuffizienz ein Anstieg des Blutammoniaks vermißt wird¹.

Wir verstehen ferner, daß bei Nierenerkrankungen die ammoniakbildende Funktion der Niere leiden kann. PALMER und HENDERSON² haben schon früher bemerkt, daß in nephritischen Harnen oft außerordentlich niedrige NH_3 -Koeffizienten gefunden werden. Nach DENIS und MINOT² gelingt es bei Nierenkranken verhältnismäßig leicht, den Harn durch Alkaligaben völlig ammoniakfrei zu machen. RABINOVITCH² fand, daß Nephritiker im Verhältnis zur Harnacidität regelmäßig weniger NH_3 ausscheiden als Gesunde. Auch bei Diabetikern sinkt die NH_3 -Produktion, sobald sich Nierenläsionen einstellen. Vielleicht spielen derartige Störungen der ammoniakbildenden Funktion der Niere bei dem oft plötzlichen Eintritt des diabetischen Komas mit. — VAN SLYKE und seine Mitarbeiter haben festgestellt, daß das Verhältnis von Ammoniak zur titrierbaren Säure beim Gesunden größer ist als 1. In Fällen von akuter und besonders von chronischer Glomerulonephritis kann dieses Verhältnis auf 1 und weiter bis auf 0,7 absinken, infolge mangelhaft ammoniakbildender Funktion der Niere.

Weiter ist jetzt nicht mehr rätselhaft, warum die bei der Acidose der Urämischen, die an der Herabsetzung der CO_2 -Spannung im Blute erkannt wurde³, sich von den anderen Acidosen dadurch unterscheidet, daß man bei ihr *keine* Ammoniakvermehrung im Urin findet⁴. (Diese Abweichung wurde anfangs gegen die Annahme einer Säurevergiftung bei der Urämie ins Feld geführt.) Die Sache dürfte so liegen, daß gerade wegen der Störung der ammoniakbildenden und säureneutralisierenden Funktion der Niere leichter eine Säurevergiftung eintritt.

Versucht man auf Grund der modernen Untersuchungen ein Bild des Ammoniakstoffwechsels zu entwerfen, so wird man die Bildung des *Harnammoniaks* von der des *Blut-* und *Gewebsammoniaks* trennen müssen. Das Harnammoniak wird zweifellos zum Zweck der Säureneutralisierung in der Niere gebildet, vermutlich aus der AMS des Blutes. Für das Ammoniak des Blutes kommen grundsätzlich drei verschiedene Bildungsstätten in Betracht: der Darm, die Nieren und die übrigen Organe. Die *Niere* dürfte dabei nur eine nebensächliche Rolle spielen, indem ein gewisser Bruchteil des Neutralisationsammoniaks durch die Nierenvene in den allgemeinen Kreislauf gelangt. Der *Darm* wird von PARNAS als Hauptbildungsstätte bezeichnet, indem er den hohen NH_3 -Gehalt des Portalblutes des Kaninchens hervorhebt. Doch ist diese Auffassung mit der herrschenden Lehre von der Resorption der unversehrten Aminosäuren im Darm schwer zu vereinbaren. Daß etwa auch die beim Eiweißabbau in den Geweben gebildeten Aminosäuren im Darm desaminiert werden, ist wenig wahrscheinlich⁵, und auch PARNAS bezeichnet das Portalammoniak ausdrücklich als exogen. Die Deutung

¹ RUSSELL, D. St.: Biochemie. J. **27**, 72 (1923).

² PALMER, W. W. und HENDERSON: Arch. Ind. Med.: **16**, 109 (1915); J. of Biol. Chem. **21**, 37 (1915). DENIS, W. und MINOT: Ebenda **35**, 101 (1918). — RABINOVITCH, Arch. Int. Med. **33**, 394 (1924). SLYKE, D. D. van, LINDER, G. G., HILLER, A., LEITER, L. u. J. F. McIntosh: J. of clin. invest. **2**, 255 (1926).

³ PORGES u. MARKOVIC: Wien. med. Wschr. **1910**, 882. — PORGES, LEIMDOERFER u. MARKOVIC: Wien. med. Wschr. **1911**, 786. — PORGES, C. u. A. LEIMDOERFER: Münch. med. Wschr. **59**, 872 (1912). — STRAUB, H. u. SCHLAYER: Ebenda S. 569.

⁴ PALMER, W. W. u. L. J. HENDERSON: Zitiert unter ².

⁵ Diese Ansicht war früher von FRIED und TOPFER vertreten worden [Z. exper. Path. u. Ther. **3**, 45, 632 (1906); **4**, 1 (1907)]. Gegen ihre Versuche sind jedoch erhebliche Einwände erhoben worden (ABDERHALDEN).

von FOLIN und DENIS, die es auf bakterielle Eiweißzersetzung im Darm beziehen, erscheint immer noch als die wahrscheinlichste. Es mag sein, daß beim Kaninchen die enterale Bakterientätigkeit eine relativ bedeutende Rolle spielt, auch im Hungerzustand, da das voluminöse Coecum dieser Tiere auch bei Inanition gefüllt bleibt. Es ist deshalb zweifelhaft, ob aus Versuchen an Kaninchen allgemeinbindende Schlüsse, besonders auch für den Menschen, gezogen werden können. Fast alles spricht dafür, daß die Bildung des Ammoniaks, die ja doch mit dem Prozeß der *Desaminierung* der Aminosäuren im wesentlichen zusammenfallen dürfte, in den übrigen Organen erfolgt, wobei der *Leber* eine beherrschende Stellung zuzuschreiben sein wird (s. oben S. 793).

Das *Schicksal* des gebildeten Ammoniaks ist in der Hauptsache die *Umbildung zu Harnstoff* (s. nächster Abschnitt). Zum mindesten das aus dem Darme kommende Ammoniak erfährt diese Umbildung in der Leber, wie die verglichenen Analysen von Portal- und Lebervenenblut erkennen lassen. Eine Würdigung der Stellung der Ammoniakmuttersubstanz im intermediären Stoffwechsel wird erst möglich sein, wenn ihre chemische Natur und ihre Verbreitung in den Organen erkannt sein werden. Vorderhand ist noch völlig ungewiß, ob sie direkt aus den Aminosäuren (oder Nucleinen) hervorgeht als eine Vorstufe des NH_3 , oder ob sie erst sekundär aus zunächst abgespaltenem Ammoniak entsteht, etwa als entgifteter Reservestoff für die Neutralisierung von Säuren; in diesem Falle würde sie die Bezeichnung einer Muttersubstanz nicht ganz verdienen. Auch die weiteren Schicksale der AMS sind noch dunkel. Wenn man auch annehmen möchte, daß ein *in vitro*, ja sogar in abgeordneten Gefäßen so leicht ablaufender Prozeß auch *in vivo* stattfindet, so halten es doch PARNAS und KLIESICKI selbst durchaus nicht für erwiesen, daß er wirklich im kreisenden Blute vor sich geht. — Eine Ausscheidung von Ammoniak durch die Lunge findet nicht statt¹.

3. Harnstoffbildung².

Der 1773 von ROULLE im Urin entdeckte Harnstoff ist beim Säugetier das weitaus wichtigste Endprodukt des Aminosäuren- und damit des Eiweißstickstoffs. Das zeigen die Mengenverhältnisse. Beim Menschen beträgt der Anteil des Harnstoffs an der gesamten N-Ausscheidung unter gewöhnlichen Ernährungsverhältnissen 78—90%. Nach Zulage von Eiweiß steigt entsprechend der zugelegten Quantität seine absolute Menge, aber auch sein prozentischer Anteil am Gesamt-N. Umgekehrt ist das Verhalten bei Entziehung des Eiweißes. Im Zustand des Eiweißminimums sinkt seine Menge bis unter 1 g. sein Anteil am Total-N des Harns auf ca. 35—45%³. Auch der N einzeln zugeführter natürlicher Aminosäuren erscheint fast quantitativ als Harnstoff⁴, und zwar sowohl nach peroraler wie nach subcutaner und nach intravenöser Verabreichung. Durch die Festlegung der Aminosäuren als regelmäßiger Zwischenprodukte beim Eiweißabbau und den Nachweis ihrer Desaminierung ist das Problem der Harnstoffbildung insofern vereinfacht worden, als es jetzt in der Hauptsache so formuliert werden kann: *Wie entsteht der Harnstoff aus dem von den Aminosäuren abgespaltenen Ammoniak?*

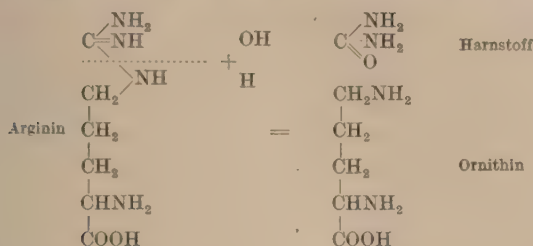
¹ LANGE u. BÖHM: Arch. f. exper. Path. **2**, 364 (1874). — FEDER u. VOIT: Z. Biol. **16**, 179 (1880). — BIEDL u. WINTERBERG: Pflügers Arch. **88**, 140 (1902). — MAGNUS: Arch. f. exper. Path. **46**, 100 (1902). — HÖBER, R.: Pflügers Arch. **149**, 87 (1912).

² Zusammenfassende Darstellungen: M. JACOBY, in Asher-Spiros Erg. Physiol. **1**, Abt. Biochemie, 532 (1902). — FEARON, W. R.: Physiologic. Rev. **6**, 399 (1926).

³ KRAUSS, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 13 (1926).

⁴ SCHULTZEN u. NENCKI: Ber. dtsh. chem. Ges. **2**, 566 (1869); — Z. Biol. **8**, 124 (1872). — SALKOWSKI, E.: Hoppe-Seylers Z. **4**, 54, 100 (1880).

Eine einzige Aminosäure ist imstande, Harnstoff *direkt abzuspalten*: das *Arginin*. KOSSEL und DAKIN¹ haben in der Leber der Säugetiere ein Enzym nachgewiesen, welches das Arginin unter Eintritt von 1 Mol. Wasser sehr rasch und vollständig in Ornithin und Harnstoff zu spalten vermag.



Nach den Beobachtungen von EDLBACHER und BONEM u. a.² ist die Arginase viel verbreiteter als man ursprünglich angenommen hat. Sie wurde gefunden in der Leber von Katze, Maus, Kalb, Hund, Meerschweinchen, Frosch, Mensch, in der Niere von Rind, Katze, Maus, Meerschweinchen, Kaninchen; im Hoden von Stier, Hund und Meerschweinchen; in den Ovarien von Hunden. Dagegen fehlt sie in Darmschleimhaut von Hund und Katze, in der Milz von Hund, Katze, Maus, Kaninchen und vom Meerschweinchen. Auch beim Vogel wurde sie gefunden; in der Leber des Hahns und des Taubers ist sie enthalten, nicht aber in der der Henne und der Taube; auch in den Hoden des Hahns und des Taubers kommt sie vor; ferner in den Nieren beider Geschlechter.

Man kann als sicher annehmen, daß dieses kräftige Enzym auch in vivo zur Wirkung kommt, und daß ein Teil des Harnstoffs auf diese Weise gebildet wird, durch „hydrolytische Harnstoffbildung“³. Die künstlich durchströmte Katzenleber spaltet dem Blut zugesetztes Arginin quantitativ; merkwürdigerweise sogar das (---)-Arginin⁴, während die isolierte Arginase auf das körperfremde (---)-Arginin nicht einwirkt⁵.

Für das Vorkommen einer Arginasewirkung im Organismus spricht auch die Tatsache, daß der Vogelorganismus eingeführte Benzoesäure an Ornithin bindet und als Ornithursäure ausscheidet (s. oben S. 734). Dabei ist merkwürdig, daß die Vogelleber nur wenig Arginase enthält (früher wurde sie hier ganz vermißt), und daß bei der künstlichen Durchströmung keine Spaltung von Arginin beobachtet werden konnte.

Der Wirksamkeit der Arginase im lebenden Organismus entspricht auch eine Beobachtung von THOMPSEN⁶: Nach Zufuhr von Arginin bei Hunden erscheint der N in zwei getrennten Phasen im Urin; die erste dürfte dem rasch hydrolytisch abgespaltenen Harnstoff entsprechen, die zweite dem, der aus dem Ornithin durch Desaminierung und Synthese entstanden ist.

Der auf hydrolytischem Wege abgespaltene Harnstoff kann nur einen bescheidenen Bruchteil des Harnstoffs im normalen Urin ausmachen. Denn der

¹ KOSSEL, A. u. DAKIN: Hoppe-Seylers Z. **41**, 321 (1904); **42**, 181 (1904). — EDLBACHER u. BONEM: Ebenda **145**, 69 (1925).

² MIHARA, S.: Hoppe-Seylers Z. **75**, 443 (1911). — CLEMENTI, A.: Zitiert nach Kongr.-Zbl. inn. Med. **30**, 18 (1924). — EDLBACHER u. P. BONEM: Zitiert unter ¹.

³ Siehe auch W. GULEWITSCH: Hoppe-Seylers Z. **30**, 523 (1900).

⁴ FELLIX, K. u. K. MORINAKA: Hoppe-Seylers Z. **132**, 152 (1923).

⁵ RIESSER: Hoppe-Seylers Z. **49**, 210 (1906).

⁶ THOMPSEN, W. H.: J. of Physiol. **32**, 137 (1905); **33**, 106 (1905).

Arginingehalt der meisten Eiweißkörper des Organismus und der Nahrung beträgt nur einen mäßigen Teil ihres Gesamt-N: relativ viel im Fleisch, etwa 17%, im Casein 9,8%, im Gliadin 5,5%, im Eiereiweiß 4,9%: den durchschnittlichen Gehalt der Eiweißkörper des Organismus kann man höchstens zu etwa 12% ihres N annehmen. Von diesem Arginin-N kann aber nur die Hälfte hydrolytisch als Harnstoff abgespalten werden. Danach könnte man schätzungsweise etwa 6% des gesamten Harnstoffs als hydrolytisch gebildet betrachten. Das ist aber eine Maximalzahl; denn es ist durchaus fraglich, ob wirklich das gesamte zur Zersetzung kommende Arginin der Wirkung der Arginase unterliegt. Vieles spricht dafür, daß das Kreatin des Muskels und das Kreatinin des Harns aus dem Arginin hervorgehen, wobei sich versteht, daß dieses Arginin nicht durch Arginase aufgespalten worden sein darf (s. S. 956, Kreatin).

Der Hauptteil des Harnstoffs muß auf anderem Wege entstehen. SCHULTZEN und NENCKI¹ haben zuerst klar ausgesprochen, daß das nur auf *synthetischem Wege* denkbar ist; denn die Aminosäuren, die sie als Vorstufen des Harnstoffs erkannten, enthielten nur 1 Atom N im Molekül, der Harnstoff aber zwei.

SCHULTZEN und NENCKI haben auch schon die Möglichkeit erwogen, daß bei dieser synthetischen Harnstoffbildung aus den Aminosäuren *Ammoniak als Zwischenprodukt* auftritt. Diese Annahme erhielt bald eine wesentliche Stütze durch Untersuchungen über das Schicksal von Ammoniaksalzen im Organismus. KNIERIEM² teilte mit, daß eingeführte Ammoniaksalze — er arbeitete mit NH_4Cl — im Tierkörper in der Hauptsache in Harnstoff übergehen. Die Nachuntersucher konnten zunächst die KNIERIEMschen Ergebnisse nicht völlig bestätigen. Die Versuche wurden erst dann eindeutig, als man kohlen-saures Ammoniak oder NH_4 -Salze verbrennlicher organischer Säuren verwendete (SCHMIEDEBERG, SALKOWSKI, HALLERVORDEN, CORANDA³). Bei Zufuhr von NH_4Cl beeinflußt die Funktion des Ammoniaks als Säureneutralisator das Ergebnis (s. oben S. 802).

Die Untersuchungen über die Bedeutung des Ammoniaks als neutralisierender Faktor, die sich an diese Beobachtungen anknüpften, zeigten ferner klar, daß der Organismus, wenigstens der des Menschen und der Fleischfresser, immer über große Mengen von Ammoniak verfügt. Aus den beiden Feststellungen: Ammoniak ist im Tierkörper vorhanden; Ammoniak geht fast quantitativ in Harnstoff über, folgte ohne weiteres, daß Ammoniak eine wichtige Durchgangsstufe bei der normalen Harnstoffbildung sein muß.

Wesentlich gefördert wurde das Problem der synthetischen Harnstoffbildung durch SCHMIEDEBERGS Schüler v. SCHRÖDER³. Ihm gelang es, in klassischen *Durchblutungsversuchen* an der überlebenden Leber die Bildung von Harnstoff aus zugesetztem kohlen-saurem Ammoniak mit Sicherheit zu beweisen. Das Blut enthielt z. B. zu Beginn des Versuches 41,8 mg%, nach Beendigung 135,1 mg% Harnstoff: das bedeutet eine prozentische Zunahme um 223%; die absolute Menge des gebildeten Harnstoffs berechnete sich auf 1,18 g. SALOMON³ kam zu den gleichen Ergebnissen. Eine wichtige Bestätigung und Erweiterung haben diese Versuche durch LÖFFLER³ erfahren. LÖFFLER zeigte, daß die Menge des neugebildeten Harnstoffs in solchen Versuchen der Menge des verschwundenen Ammoniaks annähernd entspricht. So wurden in einem Versuche 206 mg Harnstoff gebildet: das verschwundene Ammoniak hätte theoretisch eine Menge von

¹ SCHULTZEN u. NENCKI: Z. Biol. 8, 124 (1872).

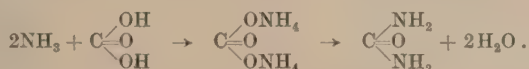
² KNIERIEM: Z. Biol. 10, 263 (1874). SALKOWSKI, E.: Hoppe-Seylers Z. 1, 1 (1877). SCHMIEDEBERG, O.: Arch. f. exper. Path. 8, 1 (1878). HALLERVORDEN: Ebenda 10, 125 (1879). — CORANDA: Ebenda 12, 76 (1880).

³ v. SCHRÖDER: Arch. f. exper. Path. 15, 364 (1882); 19, 373 (1888). — SALOMON: Virchows Arch. 97, 49 (1884). — LÖFFLER, W.: Biochem. Z. 85, 230 (1918).

215 mg liefern können. Mit diesen Feststellungen ist der Einwand beseitigt, es könnte in diesen Durchblutungsversuchen die Arginase eine wesentliche Rolle gespielt haben. — RUMPF¹ erzielte Harnstoffbildung auch in der Meerschweinchenleber bei Zusatz von milchsaurem Ammoniak.

Die überlebende Leber vermag sogar aus zugesetzten *Aminosäuren* Harnstoff zu bilden, wie zuerst SALASKIN² gefunden hat. Dieses Ergebnis ist zwar von FISKE und KARSNER² angezweifelt, jedoch von JANSEN² und von LÖFFLER² voll bestätigt worden. Es kommt in diesen Versuchen besonders auf gute Arterialisierung an. Das ist verständlich; denn hier muß außer der eigentlichen Harnstoffsynthese auch noch die vorhergehende Desaminierung geleistet werden, und diese ist nach dem oben Ausgeführten ein oxydativer Prozeß. Aus den Versuchen LÖFFLERS geht hervor, daß *beide* Stickstoffatome des gebildeten Harnstoffs aus der zugesetzten Aminosäure stammen.

Die Umwandlung von Ammoniak in Harnstoff bietet vom chemischen Standpunkt aus dem Verständnis keine besonderen Schwierigkeiten. Das aus den Aminosäuren abgespaltene Ammoniak wird im Körper allenthalben Gelegenheit haben, mit der bei der Verbrennung der organischen Substanz in großen Mengen gebildeten Kohlensäure zusammenzutreffen. Dabei muß sich kohlensaures (und carbaminsaures) Ammoniak bilden. Kohlensaures Ammoniak kann aber durch Abspaltung von 2 Mol Wasser in Harnstoff übergehen.



Dieser Vorgang stellt sich als eine Anhydrosynthese dar und ist nichts anderes als die Umkehrung der seit langen bekannten hydrolytischen Aufspaltung von Harnstoff zu (carbaminsaurem und) kohlensaurem Ammoniak unter Eintritt von 2 (resp. 1) Mol Wasser. Eine solche Aufspaltung erfolgt z. T. schon beim einfachen Kochen wässriger Harnstofflösungen, rascher beim Erhitzen mit Säuren und Alkalien. In der Kälte verläuft der Prozeß so langsam, daß er sich dem Nachweis entzieht. Durch ein Enzym, die *Urease*³, wird er stark beschleunigt; darauf beruht bekanntlich eine der einfachsten Harnstoffbestimmungsmethoden. Urease findet sich in vielen Pflanzen (Sojabohne usw.), in Bakterien (ammoniakalische Harn gärung) und bei wirbellosen Tieren. Ihr Vorkommen bei Wirbeltieren erscheint noch nicht völlig sichergestellt³. WALKER und HAMBLY⁴ haben schon im Jahre 1895 darauf hingewiesen, daß dieser Zerfall des Harnstoffs in Ammoniumcarbonat (und -carbamat) ein *umkehrbarer* Prozeß ist. Später haben FICHTER und seine Mitarbeiter⁵ die Bildung von Harnstoff aus Kohlensäure und Ammoniak und seine Zersetzung durch Wasser dem Wesen nach als eine *chemische Gleichgewichtsreaktion* erklärt. Tierkohle und Platinmohr wirken als Katalysatoren.

Die hydrolytische Spaltung des Harnstoffs ist ein exothermischer, die *Synthese* dementsprechend ein *endothermischer* Vorgang; pro Mol werden dabei

¹ RUMPF, F.: Inaug.-Diss. Basel 1918.

² SALASKIN, C. P.: Hoppe-Seyler's Z. **25**, 128 (1898). — FISKE u. KARSNER: J. of biol. Chem. **16**, 3 (1913). Siehe auch FISKE u. SUMNER: Ebenda **18**, 285 (1914). — JANSEN, C. P.: Ebenda **21**, 557 (1915). — LÖFFLER, W.: Biochem. Z. **76**, 55 (1916).

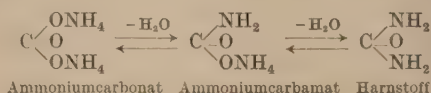
³ Lit. s. C. OPPENHEIMER: Die Fermente. 5. Aufl. **1925**, 782.

⁴ WALKER u. HAMBLY: J. chem. Soc. **67**, 746 (1895).

⁵ FICHTER u. BECHER: Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 3473 (1911). — FICHTER u. KERN: Heiv. chim. Acta **8**, 301 (1925).

10,2 Cal gebunden¹. Die Synthese tritt infolgedessen bei Versuchen *in vitro*² nur bei starker Energiezufuhr in den Vordergrund, so beim Erhitzen unter Druck auf 135–140° oder bei Zufuhr elektrischer Energie (elektrische Harnstoffsynthese von DRECHSEL³) oder bei gleichzeitigem Ablauf energieliefernder oxydativer Prozesse (s. S. 813 unter oxydative Harnstoffbildung).

Der Gedanke liegt nahe, daß bei dieser gegenseitigen Umwandlung von Harnstoff und kohlensaurem Ammoniak *carbaminsaures Ammoniak* als *Zwischenprodukt* auftritt. Seine Entstehung ergibt sich von selbst, wenn man sich vorstellt, daß die beiden Wassermoleküle nicht auf einmal, sondern nacheinander ein- resp. austreten:



DRECHSEL und andere Autoren³ haben in der Tat in Blut und Harn Carbaminsäurereaktionen nachweisen können. Gegen diesen Befund läßt sich einwenden, daß Ammoniumcarbonat in Lösung sich von selbst zum Teil in Ammoniumcarbamat unlagert⁴, wie in geringem Grad auch Harnstoff selbst. Auf der anderen Seite spricht gerade diese große Leichtigkeit der Umlagerung dafür, daß sie auch im Organismus statthat.

FICHTER⁵ hat durch Untersuchungen *in vitro* die zunächst fast paradox anmutende Vorstellung begründet, daß im Gegensatz zu der oben gegebenen Formelreihe bei der Umsetzung *in vitro* nicht das carbaminsaure Ammoniak als Zwischenstufe zwischen kohlensaurem Ammoniak und Harnstoff aufzufassen ist, sondern daß das kohlensaure Ammoniak das Zwischenglied bildet. Bei der Reaktion von BASAROV (Übergang von carbaminsaurem Ammonium in Harnstoff durch Erhitzen auf 135°) entstehe zuerst unter Anlagerung von 1 Mol. H₂O Ammoniumcarbonat, das bei 135° unter Austritt von 2 Mol H₂O in NH₃ und Kohlensäure dissoziiere und eine Umlagerung in Harnstoff erfahre. Nach FICHTER wird der Gleichgewichtszustand also durch folgende Formel ausgedrückt:



Wie weit dieser Gleichgewichtszustand durch die Bedingungen des lebenden Organismus modifiziert wird, läßt sich noch nicht übersehen. LÖFFLER⁶ glaubt die intermediäre Bildung von Carbaminsäure bei der Harnstoffbildung im Tierkörper deshalb ausschließen zu können, weil ihm die Harnstoffsynthese in der überlebenden Leber auch bei saurer Reaktion der Durchströmungsflüssigkeit gelang.

Es ist wahrscheinlich, daß auf dem geschilderten Wege der Anhydrosynthese aus kohlensaurem Ammoniak ein sehr wesentlicher Teil, wohl die Hauptmenge

¹ OSTWALD, W.: Lehrb. d. allg. Chem. **2**, 1. T., 443 (1903).

² BASAROV, A.: J. Chem. Soc. II 6., 194 (1868). — DRECHSEL: J. prakt. Chem. (2) **22**, 476 (1880).

³ DRECHSEL, E.: J. prakt. Chem. **12**, 417 (1875); **22**, 476 (1880). — Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. **5**, 171 (1875). — Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 3096 (1890). — ABEL, J. J. u. E. DRECHSEL: Arch. (Anat. u.) Physiol. **1891**, 236. — ABEL, J. J. u. A. MIRHEAD: Arch. f. exper. Path. **31**, 15 (1893); **32**, 467 (1893). — HAHN, M. u. NENCKI: Arch. f. exper. Path. **32**, 185 (1893).

⁴ NOLF, P.: Hoppe-Seylers Z. **23**, 505 (1897). — MACLEOD, J. J. u. H. D. HASKINS: J. of biol. Chem. **1**, 319 (1905); **12**, 44 (1905).

⁵ FICHTER: Z. Elektrochem. **24**, 41 (1918).

⁶ LÖFFLER, W.: Biochem. Z. **85**, 230 (1918).

des Harnstoffs im Körper entsteht. Ob daneben — abgesehen von der schon behandelten hydrolytischen Entstehung — noch *andere Harnstoffbildungsweisen* vorkommen, ist noch nicht entschieden. Doch sind eine ganze Reihe von Möglichkeiten denkbar und Gegenstand der Diskussion gewesen.

F. HOFMEISTER¹ hat die Frage einer *oxydativen Harnstoffbildung* aufgeworfen. Er hatte gefunden, daß bei Oxydation von Eiweiß, von Aminosäuren und auch von N-freien Substanzen (z. B. Glukose) mit KMnO_4 bei Gegenwart von Ammoniak Harnstoff entsteht. Ohne den genauen Chemismus dieser Harnstoffbildung näher zu charakterisieren, nahm er an, daß der Harnstoff dabei aus der Vereinigung von oxydativ entstandenen CONH -Gruppen mit ebenfalls oxydativ entstandenen NH_2 -Gruppen gebildet wird. Er war geneigt, eine solche oxydative Harnstoffbildung auch im Tierkörper anzunehmen. — Auf Grund der Arbeiten von FICHTER scheint das Problem der oxydativen Harnstoffbildung eine einfache Lösung zu finden. FICHTER² zeigte, daß bei der DRECHSELSchen elektrochemischen Synthese des Harnstoffs aus Ammoniumcarbonat ein Teil des Ammoniaks an der Anode zu Ammoniumnitrat und Ammoniumnitrit oxydiert wird. Bei dieser exothermischen Reaktion wird viel Wärme frei und diese ermöglicht die (endothermische) Bildung von Harnstoff aus noch vorhandenem Ammoniumcarbonat. Ganz ähnlich ist es zu erklären, wenn in ammoniakalischen Lösungen organischer Substanzen unter der Einwirkung chemischer Oxydationsmittel (Permanganat, H_2O_2 , Ozon) Harnstoff entsteht. Auch hier ist die Harnstoffsynthese an sich keineswegs ein oxydativer Vorgang. Die oxydativen Prozesse funktionieren nur als Wärmequelle, und die von ihnen gelieferte Energie begünstigt den Ablauf der Gleichgewichtsreaktion Ammoniumcarbonat $\rightleftharpoons$ Harnstoff in der Richtung von links nach rechts. Ähnlich dürfte es sich im tierischen Organismus verhalten. LÖFFLER³ hat festgestellt, daß die Harnstoffbildung in der durchströmten Leber bis zu einem gewissen Grade abhängig ist von der Gegenwart von Sauerstoff. Bei Sauerstoffmangel ist sie bedeutend geringer. Durch Blausäure, die bekanntlich die physiologischen Oxydationen hemmt, wird sie ganz aufgehoben. Danach müssen also oxydative Prozesse auch bei der Harnstoffbildung im Körper irgendeine Rolle spielen. Man wird mit LÖFFLER annehmen dürfen, daß sie auch hier die Energie für den synthetischen Aufbau des Harnstoffs aus Ammoniumsalzen liefern. Bei der Harnstoffbildung *aus Aminosäuren* hat der Sauerstoff allerdings noch eine andere wichtige Funktion: er wirkt mit bei der zur Harnstoffbildung notwendigen Abspaltung des Ammoniaks aus den Aminosäuren, die nach dem früher Ausgeführten als ein oxydativer Prozeß anzusehen ist. Danach würden bei der oxydativen Harnstoffsynthese HOFMEISTERS dem Sauerstoff zwei verschiedene Funktionen zufallen: in der ersten Phase die Lockerung des festsitzenden Amino-N durch Wegnahme zweier H-Atome, in der zweiten die Lieferung der zur Anhydrosynthese des Harnstoffs aus Ammoniumcarbonat nötigen Energie durch Oxydation irgendwelcher verbrennlicher Substanzen. Man kann sich auch vorstellen, daß diese beiden Phasen in der Weise miteinander gekoppelt sind, daß die in der 1. Phase freiwerdende Energie zur Vollbringung der Synthese in der 2. Phase Verwendung findet. Dafür, daß zwischen Desaminierung und Harnstoffbildung innige Beziehungen bestehen, spricht die Tatsache, daß die in Blut und in Geweben gefundenen Ammoniakmengen außerordentlich geringe sind; dagegen die anscheinend verschiedene Lokalisierung beider Prozesse im Organismus des Vogels (s. S. 820).

¹ HOFMEISTER, F.: Arch. f. exper. Path. **33**, 198 (1894); **37**, 426 (1896). — Siehe auch H. EPPINGER: Hofmeisters Beitr. **6**, 481 (1905).

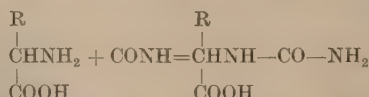
² FICHTER: Zitiert auf S. 813.

³ LÖFFLER, W.: Biochem. Z. **112**, 164 (1920).

Noch weit älter als die oxydative ist die *Cyansäuretheorie* der Harnstoffbildung. Die berühmte Synthese des Harnstoffs aus cyansaurem Ammoniak durch WÖHLER im Jahre 1828



mußte den Gedanken nahelegen, daß auch im Körper der Harnstoff aus Cyansäure hervorgeht (HOPPE-SEYLER¹). SCHULTZEN und NENCKI² haben vermutet, daß der Harnstoff aus dem Zusammentreffen von abgespaltenem Ammoniak und gleichzeitig sich bildender Cyansäure entsteht. $\text{NH}_3 + \text{CO} \cdot \text{NH} = \text{NH}_2 - \text{CO} - \text{NH}_2$. In guter Übereinstimmung mit dieser Vorstellung stand die Entdeckung der Uraminosäurenbildung im Körper durch SALKOWSKI³. Denn die Uraminosäuren entstehen *in vitro* glatt aus Aminosäuren und cyansaurem Kalium:



Die Uraminosäuren aber können als substituierte Harnstoffe betrachtet werden.

Vor allen hat SALKOWSKI⁴ die Cyansäuretheorie verfochten. Er stellte sich vor, die Hauptmenge des Harnstoffs entstehe nicht aus einem Zusammentreffen von Cyansäure und Ammoniak, sondern so, daß zwei Cyansäuregruppen *in statu nascendi* unter Wassereintritt aufeinander einwirken. $2\text{CONH} + \text{H}_2\text{O} = \text{CO}(\text{NH})_2 + \text{CO}_2$. Nur bei Gegenwart von Ammoniak, z. B. nach Einführung von Ammoniaksalzen in den Körper, würde die Bildung nach der von SCHULTZEN und NENCKI gegebenen Gleichung erfolgen. SALKOWSKI suchte seine Ansicht durch eine Reihe von Versuchen zu stützen, die aber keine entscheidenden Beweise beibrachten (s. Kritik von F. HOFMEISTER).

SALKOWSKI und seine Vorgänger ließen Cyansäure aus Eiweiß entstehen, ohne irgendwelche Vermutungen über die Art dieser Entstehung zu äußern. In neuerer Zeit hat FOSSE⁵ die Cyansäuretheorie wieder aufgenommen, indem er sie mit der oxydativen Theorie HOFMEISTERS verknüpfte. Er hatte gefunden, daß die Harnstoffausbeute bei der oxydativen Synthese *in vitro* erhöht wird, wenn man die Reaktionsflüssigkeit am Schlusse erwärmt, gegebenenfalls unter Zusatz von Ammoniak. Als Ursache dieser Erscheinung ermittelte er die Gegenwart beträchtlicher Mengen von Cyansäure in der Flüssigkeit. Er betrachtete sie als Zwischenstufe bei der oxydativen Harnstoffbildung im Reagensglas, und hat dann diese Vorstellung auch auf den Tierkörper übertragen. Er fand weiter, daß Glucose und Formaldehyd bei Gegenwart von Ammoniak *in vitro* besonders große Mengen Harnstoff liefern. Er kam so zu folgender Anschauung über die Harnstoffbildung im Organismus:

1. Phase: Formaldehyd (aus Kohlehydrat) bildet mit Ammoniak und Sauerstoff Blausäure $\text{HCHO} + \text{NH}_3 + \text{O} \rightarrow \text{HCN} + 2\text{H}_2\text{O}$.

2. Phase: Die Blausäure wird durch Sauerstoff zu Cyansäure oxydiert: $\text{HCN} + \text{O} \rightarrow \text{CONH}$.

3. Phase: Cyansäure bildet mit Ammoniak cyansaures Ammoniak, das weiter in Harnstoff übergeht: $\text{CONH} + \text{NH}_3 \rightarrow (\text{ON} \cdot \text{NH}_4) \rightarrow (\text{O}(\text{NH}_2)_2$.

¹ HOPPE-SEYLER: *Physiol. Chem.* **1871**, S. 808.

² SCHULTZEN u. M. NENCKI: *Z. Biol.* **8**, 124 (1872).

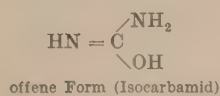
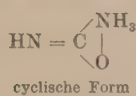
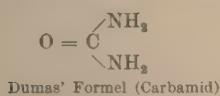
³ SALKOWSKI, E.: *Hoppe-Seylers Z.* **7**, 93 (1882).

⁴ SALKOWSKI, E.: *Hoppe-Seylers Z.* **1**, 1 (1874); **4**, 54, 100 (1880).

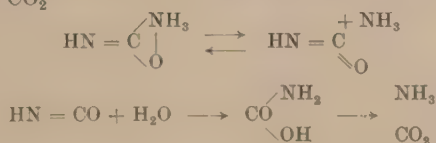
⁵ FOSSE, R.: *Ann. Inst. Pasteur* **34**, 715 (1920).

Nach dieser Hypothese würde also der gesamte Eiweiß-N über die Ammoniakstufe gehen; die eine Hälfte des Ammoniaks würde über Blausäure zu Cyansäure oxydiert werden und dann mit der anderen Hälfte des Ammoniaks Harnstoff liefern. Man muß der FOSSEschen Hypothese entgegenhalten, daß ein so giftiger Stoff, wie die Blausäure, welche die tierischen Oxydationen und nach LÖFFLER speziell auch die Harnstoffbildung in der Leber zu verhindern vermag, wohl kaum in größerer Menge als normales Zwischenprodukt gedacht werden darf. Die Blausäure ist offenbar für den Körper schwer angreifbar; soweit sie entgiftet werden kann, geschieht das nach LANG über die Rhodanwasserstoffsäure. Würde Blausäure in irgendwie beträchtlichen Mengen im Organismus auftreten, dann müßte man stärkere Rhodanausscheidung in den Exkreten finden als die geringen Quantitäten, die tatsächlich vorkommen.

FEARON und MONTGOMERY¹ konnten die Ergebnisse der Reagensglasversuche von FOSSE im wesentlichen bestätigen; die besten Ausbeuten an Cyanat erhielten sie (bei 30 und 45° und $p_H = 8$) bei Verwendung von H_2O_2 als Oxydationsmittel und Zusatz von Glucose. Die verschiedenen Aminosäuren verhielten sich nicht gleich; bei Leucin z. B. konnte Cyansäurebildung nicht festgestellt werden. FEARON¹ legt seinen Vorstellungen die neue WERNERSche Harnstoffformel zugrunde. Nach WERNERS² Untersuchungen besteht die alte DUMASSEsche Carbamidformel des Harnstoffs nicht zu Recht. Das Verhalten des Harnstoffs in neutralen wässrigen Lösungen entspreche vielmehr einer cyclischen Formel, die durch Säuren und Alkalien aufgespalten werden könne:



Die cyclische Formel bringt auch die wichtigen Beziehungen zur Cyansäure (und zw. zu deren Ketoform $HN = CO$, die in wässrigen Lösungen mit der Enolform $HO - CN$ in Gleichgewicht steht), zum Ausdruck: in wässrigen Lösungen bildet sich Harnstoff leicht aus Cyansäure und NH_3 (WÖHLERSche Synthese), während umgekehrt der Harnstoff direkt in NH_3 und Cyansäure dissoziiert; die Cyansäure zerfällt dann hydrolytisch weiter über Carbaminsäure in NH_3 und CO_2



Diese große Reaktionsfähigkeit der Cyansäure, ihr leichter Übergang in Harnstoff einerseits, in NH_3 andererseits (Neutralisationsammoniak!) wird von FEARON besonders betont. Die Cyansäure selbst läßt er direkt aus den Aminosäuren bei der Desaminierung entstehen (S. oben S. 776).

Eine sehr wesentliche Stütze für die Cyansäuretheorie wäre es, wenn es gelänge, Cyansäure mit Sicherheit im Organismus nachzuweisen. NICLOUX und WELTER³ haben im Blut vergebens nach ihr gefahndet. MONTGOMERY⁴ will sie in

¹ FEARON, W. R. u. E. G. MONTGOMERY: Biochemic. J. **18**, 576 (1924). — FEARON: Zitiert S. 808.

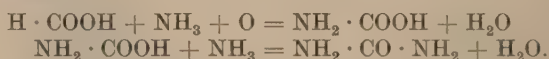
² WERNER, E. A.: Urea. Monogr. on Biochem. London 1923.

³ NICLOUX u. WELTER: C. r. Acad. Sci. **174**, 1733 (1922).

⁴ MONTGOMERY: Biochemic. J. **19**, 71 (1925).

einer Menge von 0,8—1,0 mg% im Plasma von Kaninchen und Katzen aufgefunden haben. E. GOTTLIEB¹ hat jedoch beim Hund Cyansäure im Blut vermibt und starke Bedenken gegen die Befunde MONTGOMERYS geltend gemacht. Er verweist u. a. auf die starke Giftigkeit der Cyansäure. FEARON¹ erklärt die abweichenden Befunde mit der Verschiedenheit der Tierspecies. Menschenblut soll ebenfalls Cyansäure enthalten. Zu bemerken ist, daß der Nachweis der Cyansäure nur indirekt geführt wurde, und eine scharfe Unterscheidung z. B. von Carbaminsäure auf diesem Wege kaum möglich erscheint. Vermutlich handelt es sich um die noch unbekannte „Ammoniak-Muttersubstanz“ (s. oben S. 798). Aber auch wenn Cyansäure sicher nachgewiesen werden sollte, so wäre immer noch möglich, daß sie sekundär aus Ammoniumcarbonat oder -carbamat entstanden ist.

Es sind noch andere Wege der Harnstoffbildung denkbar, bei welchen z. T. auch Oxydationen mitwirken. So erwägt ABDERHALDEN² die Möglichkeit, daß die Ameisensäure — die ihrerseits beim Abbau der Aminosäuren-Reste entstehen könnte (s. S. 968, Nebenwege), sich unter O-Aufnahme mit Ammoniak zu Carbaminsäure vereinigen könnte; das carbaminsäure Ammoniak könnte dann durch Anhydrosynthese — also wieder auf dem SCHMIEDEBERGSchen Wege — in Harnstoff übergehen:



Direkte Beweise für diese Hypothese liegen nicht vor.

Über die Frage der intermediären Entstehung von Uraminosäuren bei der Harnstoffbildung s. Nebenwege S. 964.

Von den bisher diskutierten Möglichkeiten der Harnstoffbildung im Körper ist nur die hydrolytische aus Arginin und die anhydrosynthetische aus Ammoniumcarbonat resp. -carbamat als bewiesen anzusehen, ohne daß damit andere Entstehungsweisen ausgeschlossen wären. Die nähere Betrachtung ergibt zudem, daß die oxydative und die Cyansäuretheorie zu der Anhydridtheorie SCHMIEDEBERGS gar nicht in Widerspruch stehen, sondern als eine Erweiterung dieser aufgefaßt werden können.

Es ist zu erwarten, daß die nähere Aufklärung der Natur der sog. „Ammoniak-muttersubstanz“ des Blutes (s. oben S. 798) auch die Erkenntnis der Harnstoffbildung fördern wird.

Mitwirkung von Enzymen bei der Harnstoffbildung. Die Entstehung des Harnstoffs aus Arginin kann ohne weiteres als enzymatischer, durch die Arginase bewirkter enzymatischer Vorgang gedeutet werden [wenn auch bemerkenswerterweise das durch Arginase nicht angreifbare (—)-Arginin in der überlebenden Leber in gleicher Weise aufgespalten wird (s. oben S. 809)]. Nicht mit gleicher Sicherheit läßt sich die Frage nach der Mitwirkung von Fermenten bei der synthetischen Harnstoffbildung beantworten. RICHT³ hat schon vor langer Zeit angegeben, daß wässrige Leberextrakte und ebenso die alkoholischen Niederschläge aus ihnen imstande sind, Harnstoff zu bilden. Gegen seine Versuche ist eingewendet worden, daß der Harnstoff nicht ausreichend als solcher charakterisiert worden ist. O. LÖW⁴ hat gefunden, daß Fermentlösungen aus Leber imstande sind, zugesetzte Aminosäuren (Glykokoll, Leucin) in eine ätherlösliche, leicht NH_3 abspaltende Substanz überzuführen, daß diese aber nicht mit Harnstoff identisch ist. Sie gibt weder die Probe mit HNO_3 noch die LUDYsche Harnstoffreaktion. Die Ferment-

¹ GOTTLIEB, E.: Biochem. J. **20**, 1 (1926). — FEARON: Zitiert auf S. 808.

² ABDERHALDEN, E.: Lehrb. d. physiol. Chem., 5. Aufl., 1. T., **1923**, 576.

³ RICHT, C. r. Acad. Sci. **118**, 1125 (1893) — C. r. Soc. Biol. **46**, 368 (1894).

⁴ LOEWI, O.: Hoppe-Seylers Z. **25**, 511 (1898).

lösungen waren auch nicht imstande, Kohlensaures Ammoniak in Harnstoff umzuwandeln.

Neuerdings haben FOSSE und ROUCHELMANN¹ die postmortale Harnstoffbildung in der Leber mit der empfindlichen und einwandfreien Xanthhydrolmethode bestätigen können. Sie fanden bei 66 bis 114stündiger Autolyse von Hundeleberbrei eine Vermehrung des Harnstoffs um etwa das 6fache. HAMMETT² hat Harnstoffbildung in der Placenta beobachtet, MYERS³ bei der Leberautolyse (nicht bei der der Muskeln). Diese Beobachtungen könnten aber immer noch auf die Tätigkeit von Arginase zurückgeführt werden. McCANCE², der Harnstoffbildung in Organbreien von Milz, Leber und Niere gesehen hat, hat dabei eine hemmende Wirkung von O beobachtet. Da Arginase gegen O unempfindlich ist, glaubt er, daß es sich nicht um Harnstoffbildung durch Arginase handeln könne. Auffallend ist allerdings, daß hier der O auf die Harnstoffsynthese störend wirkte, während er sich bei Organdurchblutungen als fördernd erwiesen hat (s. oben S. 811, 813).

ABDERHALDEN und BRADZE³ haben die Versuchsanordnung von FICHTER und KERN (s. oben S. 811) insofern modifiziert, als sie in Versuchen mit Ammoniumbicarbonatlösungen die Katalysatoren Tierkohle und Platinmohr durch verschiedene tierische Organe ersetzten. Das gelang; am stärksten wirksam war Leber, dann folgten Niere, Milz, Muskeln. Blut war kaum, Gehirn ganz unwirksam; ebenso gekochte Organe. Eine Beeinflussung durch KCN war nicht erweislich. Die Dauer des Versuches war von geringerem Einfluß als in den Versuchen mit Tierkohle; das weist darauf hin, daß bei den Organbreien Fermentwirkungen in Frage kommen.

Daß harnstoffspaltendes Ferment, *Urease*, in vitro imstande ist, aus Ammoniumcarbonatlösungen Harnstoff in geringem Maße zu synthetisieren, ist von verschiedenen Seiten festgestellt worden. Für den Warmblüterorganismus ist das schon deshalb ohne besondere Bedeutung, weil hier die Ureasen in größerem Umfang kaum vorkommen. — Vielleicht spricht gegen die Tätigkeit eines harnstoffsynthetisierenden Fermentes in den Organen gerade der Umstand, daß unter Bedingungen, die der Harnstoffsynthese ungünstig sind (mangelnde Energiezufuhr usw.), auch die umgekehrte Wirkung (Harnstoffspaltung) nicht beobachtet wird.

Als Ort der Harnstoffbildung kommt in allererster Linie die *Leber* in Betracht. Für den hydrolytisch entstehenden Teil schon deshalb, weil sie von allen Organen weitaus am reichlichsten Arginase enthält: für die synthetische Bildung, weil der Durchblutungsversuch mit Ammoniumcarbonat (und auch mit Aminosäuren) gerade an der Leber einwandfreie positive Resultate liefert, während es weder v. SCHRÖDER noch anderen Autoren gelungen ist, bei der Durchblutung anderer Organe mit Ammonsalzen Harnstoffbildung zu erzielen⁴. Darauf gründete sich die Lehre, daß die *Leber der einzige oder doch wenigstens der Hauptort der Harnstoffbildung* sei. Diese Lehre hat Widerspruch erfahren. Trotz zahlreicher eingehender Untersuchungen ist die Frage auch heute noch nicht endgültig entschieden.

¹ FOSSE, R. u. N. ROUCHELMAN: C. r. Soc. Biol. **86**, 182 (1922).

² HAMMETT: J. of biol. Chem. **37**, 105 (1918). — MYERS, V. C., M. RINGER u. O. O. BENSON, jun.: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **23**, 474 (1926). — McCANCE: Biochem. J. **18**, 486 (1924).

³ ABDERHALDEN, E. u. S. BUADZE: Fermentforschg **9**, 89 (1926).

⁴ MEYERHOF, O., K. LOHMANN u. R. MEIER haben neuerdings angegeben, daß bei Reizung des isolierten Warmblütermuskels nicht nur Ammoniak, sondern auch Harnstoff gebildet wird [Biochem. Z. **157**, 459 (1925)].

Wie oben (S. 793) auseinandergesetzt wurde, ist es zweckmäßig, die Frage des Ortes der eigentlichen synthetischen Harnstoffbildung von der der Lokalisation der Aminosäurendesaminierung grundsätzlich zu trennen, obwohl beide Prozesse vielleicht irgendwie miteinander verkettet sind. (s. S. 813).

Zur Lösung des Problems hat man verschiedene Wege eingeschlagen: Außer den Durchblutungsversuchen hat man Untersuchungen über die Verteilung des Harnstoffs im Körper herangezogen, ferner Leberausschaltungsversuche und endlich — besonders in früherer Zeit — Erfahrungen an Leberkranken.

Die *Topographie der Harnstoffverteilung* im Körper nach Nahrungsaufnahme ist besonders von VAN SLYKE und MEYER im Anschluß an ihre Injektionen von Aminosäuren und Verdauungsgemischen (s. oben S. 712, 795) untersucht worden. Sie fanden nach der Injektion zunächst eine Abwanderung der Aminosäuren in die verschiedenen Gewebe, darunter auch in die Leber. In den nächsten 3 Stunden jedoch nahm der Aminosäuregehalt der Leber — im Gegensatz zu dem der anderen Organe, insbesondere der Muskeln — stark ab, während gleichzeitig der Harnstoff im Blute anstieg. Als Beispiel diene folgender Versuch:

Hund, Injektion von Glykokoll.

	Vor der Injektion mg %	1 Stunde nachher mg %	3 Stunden nachher mg %
Amino-N im Muskel . .	46	65	66
„ in der Leber . .	—	82	36
„ im Blut . . .	8	18,4	12,1
Harnstoff im Blut . . .	11	21	23

In folgendem Versuch wurde einem Hund verdautes Fleisch injiziert:

	Vor der Injektion mg %	1/2 Stunde nachher mg %	4 Stunden nachher mg %
Amino-N im Muskel . .	67	70	71
„ in der Niere . .	—	88	89
„ in der Leber . .	—	156	71
„ im Blut . . .	4,7	13,7	11
Harnstoff im Blut . . .	5	10	14

Diese Verminderung des Amino-N in der Leber kann nach VAN SLYKE und MEYER nicht durch Ausscheidung erklärt werden, da der Harn nur wenig, z. B. im Glykokollversuch 18 mg Amino-N enthielt, die Galle nur Spuren. Einen Transport in die Gewebe halten die beiden Autoren für unwahrscheinlich, da diese mit Aminosäuren gesättigt waren. Eine Synthese zu Eiweiß könne nicht angenommen werden, da der Befund auch nach Injektion einer einzelnen Aminosäure (Glykokoll) zu erheben war. So blieb als wahrscheinlichste Annahme, daß die Leber die in ihr vorhandenen Aminosäuren abgebaut hatte, und zwar zu Harnstoff, der ja im Blute vermehrt gefunden wurde. Allerdings entsprach der Grad der Harnstoffvermehrung im Blute quantitativ nicht der Menge der verschwundenen Aminosäuren, so daß an ein Abwandern des Harnstoffs zu denken ist.

Die von den anderen Organen fixierten Aminosäuren sollten dagegen nach VAN SLYKE und MEYER zum Aufbau von Gewebeeiweiß verwendet werden; der Überschuß würde in die Leber transportiert und dort in Harnstoff verwandelt. So schreiben diese beiden Autoren der Leber eine ganz bevorzugte Stellung bei der Harnstoffbildung aus Aminosäuren zu. Eine Unterscheidung von Desaminierung und eigentlicher Harnstoffbildung wird von ihnen nicht unternommen.

FOLIN und seine Mitarbeiter¹ haben ähnliche Versuche durchgeführt (s. oben S. 711). Ihre tatsächlichen Versuchsergebnisse weichen nicht wesentlich von denen VAN SLYKES und MEYERS ab, ihre Deutung ist aber eine ganz andere. Sie erkennen der Leber keine Sonderstellung bei der Produktion von Harnstoff zu. Sie weisen darauf hin, daß die Steigerung des Harnstoffes im Blut (und im Harn) erst relativ spät einträte, zu einem Zeitpunkt, in dem die Aminosäuren wieder sinken. So ergab ein Versuch beim Menschen mit Zufuhr von 135 g Gelatine:

	Vor der Mahlzeit mg %	Nach 1 Stunde mg %	Nach 2 Stunden mg %	Nach 3 Stunden mg %	Nach 8 Stunden mg %
Amino-N in Blut . . .	5,5	9,4	11,0	7,2	6,8
Harnstoff-N im Blut . .	17,3	16,0	14,2	20,2	25,0

Auch in den Versuchen von VAN SLYKE und MAYER sehen sie keinerlei Beweis für die von diesen Autoren gezogenen Schlußfolgerungen. Die rasche Abnahme des Amino-N in der Leber glauben sie eher darauf beziehen zu können, daß dieses Organ, nachdem es sich zuerst mit Aminosäuren vollgesogen hat, diese später wieder an das Blut und auf diesem Wege an die anderen Organe abgibt. Man wird zugeben müssen, daß diese Erklärung jedenfalls nicht widerlegt ist. Sicher ist ferner, daß die Annahme eines Transportes von Aminosäuren aus den Organen in die Leber in den Versuchen von VAN SLYKE und MAYER keine sichere experimentelle Stütze findet.

Ferner hat man versucht, durch Vergleich des zu- und abfließenden Blutes der Leber Anhaltspunkte für deren Funktion bei der Harnstoffbildung zu gewinnen. Schon SALASKIN und ZALESKI haben im Blut der Pfortader viel mehr Ammoniak gefunden als im Blut der peripheren Venen und Arterien. Ihre Bestimmungstechnik hat sich allerdings als anfechtbar erwiesen. Doch haben FOLIN und DENIS den Befund selbst bestätigt, wenn sie ihn auch nicht für sehr bedeutungsvoll halten (s. oben S. 798). Auch PARNAS und KLIESICKI haben mit ganz einwandfreier Technik im Pfortaderblut einen hohen NH_3 -Gehalt gefunden, während das Lebervenenblut nicht mehr enthält wie das arterielle (s. oben S. 799). Danach muß man annehmen, daß wenigstens das aus dem Darm zuströmende Ammoniak in der Leber verarbeitet wird.

Am wichtigsten für die Beurteilung der Rolle der Leber bei der Harnstoffbildung sind die *Ausschaltungsversuche*. Wenn die Leber der einzige Ort der Harnstoffbildung ist, so muß nach ihrer Ausschaltung die Harnstoffbildung ausbleiben, und die Vorstufen, das sind vermutlich die Ammonsalze, müssen sich anhäufen.

Beim Säugetier war lange Zeit eine vollständige Ausschaltung der Leber nicht möglich. Vergiftungen z. B. mit Phosphor sind ungenügend (die künstlich durchströmte Phosphorleber kann noch Harnstoff bilden), schädigt andererseits auch die übrigen Organe.

Versuche mit Anlegungen von Ecksehen Fisteln sind wiederholt unternommen worden, so insbesondere auch von FISCHLER und ERDÉLYI². Die Anlegung der Fistel schaltet die Leber nicht wirklich aus, sondern nur um. Dementsprechend zeigten die Versuchshunde auch normale Harnstoff- und Ammoniakausscheidung. Wenn FISCHLER und ERDÉLYI aber die Fistel mit Hunger und

¹ FOLIN, O. u. DENIS: J. of biol. Chem. **11**, 87 (1911); **12**, 141 (1912). FOLIN, O. u. H. BERGLUND: Ebenda **51**, 395 (1922).

² ERDÉLYI, P. u. F. FISCHLER: Hoppe-Seylers Z. **90**, 32 (1914). FISCHLER, F.: Physiologie u. Pathologie d. Leber, 2. Aufl., 152ff. (1925). Siehe auch A. MATTHEWS u. C. F. NELSON: J. of biol. Chem. **19**, 229 (1914).

Phlorrhizin kombinierten, dann ging der Harnstoffgehalt des Urins bei hohem Gesamt-N auf exzessiv niedrige Werte zurück; in einigen Fällen sank die Harnstoffmenge auf 14–17% der Gesamt-N-Ausscheidung. Gleichzeitig fiel der Blutzucker auf minimale Werte ab, und es traten die Erscheinungen der „glykopriven Intoxikation“ ein, die wohl im wesentlichen mit denen der „hypoglykämischen Reaktion“ nach großen Insulindosen identisch sind. FISCHLER vertritt die Meinung, daß dieser hypoglykämische Zustand beim hungernden phlorrhizinierten Eck-Tier im wesentlichen auf einer Störung des Proteinstoffwechsels beruht, die sich einerseits in der mangelhaften Zuckerbildung, andererseits in der geschädigten Harnstoffproduktion äußere. Von einer Störung der eigentlichen synthetischen Harnstoffbildung kann man aber in diesen Versuchen nicht reden; denn bei einer solchen müßten die unmittelbaren Vorstufen des Harnstoffs, vor allem das Ammoniak, vermehrt sein. Das war aber nicht der Fall; das Harnammoniak zeigte niedrige Werte (2,9%). Welche anderen — weiter entfernten — Vorstufen des Harnstoffs in diesen Urinen zugegen waren, ist nicht bekannt. FISCHLER hat nur feststellen können, daß es nicht einfache Aminosäuren waren, sondern höher molekulare, durch Barytlauge und Phosphorwolframsäure fällbare Substanzen. Auch die wichtige Untersuchung des Blutes solcher Tiere auf Harnstoff, Ammoniak und Amino-N steht noch aus.

Erst MANN und MAGATH ist es gelungen, die Leber beim Säugetier völlig zu extirpieren und die Tiere dann noch eine Zeitlang in relativ gutem Zustand am Leben zu erhalten. Die Versuche wurden bereits oben bei der Frage der Lokalisation des Desaminierungsvorganges besprochen (S. 796). Sie haben eine schwere Beeinträchtigung der Harnstoffproduktion ergeben. Diese Versuche beweisen aber *nicht*, daß die eigentliche Harnstoffbildung aus den *unmittelbaren* Vorstufen, d. i. aus dem Ammoniak, bei diesen Tieren gestört war. Denn was sich anhäufte, waren die Aminosäuren. Es war also die Desaminierung gestört; infolgedessen wurde der Organismus gar nicht erst vor die Aufgabe gestellt, aus Ammoniak synthetisch Harnstoff aufzubauen. Eine Schädigung der Harnstoffsynthese selbst würde erst dann bewiesen sein, wenn gezeigt würde, daß solche entlebte Tiere auch zugeführte Ammoniaksalze nicht in Harnstoff umzuwandeln vermögen.

Vermutlich würde das Experiment in diesem Sinne ausfallen. Denn beim *Vogel* ist die Störung der synthetischen Harnstoffbildung in der Leber sichergestellt. Beim Vogel gelingt die vollständige Ausschaltung viel leichter als beim Säugetier. Aus den Versuchen von MINKOWSKI¹ und von LANG¹ ergibt sich, daß solche operierte Tiere in ihrem Urin reichliche Mengen von Ammoniak ausscheiden, aber sehr wenig Harnsäure und Harnstoff. FALKENHAUSEN und SIWON² fanden bei solchen Tieren nach Injektion von Aminosäuren einen starken *Anstieg des Blutammoniaks*, aber keine Vermehrung (sogar ein Sinken) des Blutharnstoffs.

Untersuchungen am *Frosch* führten wieder zu einem anderen Resultat. GOTTSCHALK und NONNENBRUCH² injizierten entlebten Fröschen einzelne Aminosäuren oder Aminosäurengemische in den Rückenlymphsack. Darauf stieg der Blutharnstoff in gleicher Weise wie beim normalen Frosch, z. B. vom Ausgangswert 11 mg% in 1 Stunde auf 23, in 2 Stunden auf 29 mg%, um nach 3 Stunden wieder auf 18 mg% abzufallen.

Danach scheint die Funktion der Leber für den Aminosäurenabbau bei den verschiedenen Tierklassen verschieden zu sein: Beim Säugetier spielt sie schon für den ersten Hauptakt, die Desaminierung, eine ausschlaggebende Rolle;

¹ MINKOWSKI, O.: Arch. exper. Path. **21**, 41 (1886). — LANG, S.: Zit. auf S. 796. — M. v. FALKENHAUSEN u. P. SIWON: Ebenda **106**, 126 (1925).

² GOTTSCHALK, A. u. W. NONNENBRUCH: Arch. exper. Path. **96**, 115 (1921).

beim Vogel ist sie zur Desaminierung nicht unbedingt notwendig, wohl aber zur Harnstoffsynthese; beim Frosch endlich ist sie für beide Prozesse entbehrlich¹.

In den Auseinandersetzungen über den Ort der Harnstoffbildung haben seit langer Zeit auch die *Erfahrungen am Krankenbett* eine große Rolle gespielt. ja die Fragestellung ist eigentlich aus klinischen Beobachtungen hervorgegangen. FRERICHS² hatte mitgeteilt, daß in Fällen von akuter gelber Leberatrophie, in deren Harn er Leucin und Tyrosin gefunden hatte (s. oben S. 684), die Harnstoffausscheidung bis auf äußerst geringe Spuren absinken könne. Seitdem ist diese Frage einer Störung der Harnstoffbildung bei Leberkranken immer wieder erörtert worden. Vor allem hat CHARCOT³ die Lehre vertreten, daß verminderte Harnstoffausscheidung auf einer Störung der Harnstoffbildung infolge Lebererkrankung beruhe. Er stützte sich dabei auf eine Reihe von Fällen der Literatur (Leberabsceß, Lebercirrhose), vor allem aber auf die Beobachtung eines Symptomenkomplexes, den er als „fièvre intermittente hépatique“ beschrieb. Es handelt sich dabei um eine längerdauernde Erkrankung, die durch Schüttelfröste in ziemlich regelmäßigen Intervallen charakterisiert ist. Ikterus und Schmerzen können völlig fehlen. In einem derartigen Fall hatte REGNARD⁴ gefunden, daß während des Fieberanfalles die Harnstoffausscheidung erheblich, so von 11—18 auf 4 g, herabgesetzt war.

Auf Grund der Autorität CHARCOTS ist diese Lehre von der Störung der Harnstoffbildung bei Leberkranken in Frankreich durch Jahrzehnte herrschend geblieben. In Deutschland hat dagegen, trotz der Beobachtungen von FRERICHS, und trotzdem durch v. SCHRÖDERS Untersuchungen die Harnstoffbildung in der Leber einwandfrei bewiesen war, sehr bald die Kritik eingesetzt. Die Fälle, auf die CHARCOT sich gestützt hatte, waren deshalb nicht einwandfrei, weil die älteren Harnstoffbestimmungsmethoden mangelhaft waren, und weil der Einfluß der Ernährung nicht genügend berücksichtigt worden war. Die Größe der absoluten Harnstoffausscheidung ist in erster Linie von der Höhe der Eiweißzufuhr, aber auch von der der Kohlehydrate und Fette abhängig und kann auch ohne Vorhandensein pathologischer Störungen auf sehr niedrige Werte heruntergehen. Ferner konnten Störungen der Nierentätigkeit mitspielen: schon FRERICHS hatte solche mit verantwortlich gemacht. In neuerer Zeit sind auch Fälle von Lebererkrankungen mit so abnorm niedrigen Harnstoffausscheidungen nicht mehr bekannt geworden, weder Fälle von akuter Atrophie noch Fälle von intermittierendem Leberfieber. Nur PICK⁴ hat einen Fall mitgeteilt, der diesen Symptomenkomplex zeigte und am Tage des Anfalls eine stark erniedrigte Harnstoffausscheidung aufwies. Schlüsse im Sinne der Deutung CHARCOTS können aber auch aus diesem Falle nicht gezogen werden, weil die Gesamt-N-Ausscheidung und die Harnmenge ebenfalls stark vermindert waren.

Man hat dann das Hauptgewicht auf den Nachweis einer Herabsetzung der *relativen* Harnstoffausscheidung gelegt, d. i. des prozentischen Anteils der Harnstoffausscheidung an dem Total-N des Urins.

In Frankreich wird der Total-N gewöhnlich = 1 gesetzt und der „coefficient azoturique“⁵ unter normalen Verhältnissen mit 0,82–0,96 angenommen. Die Feststellung

¹ FEARON (zit. S. 808) nimmt auch Verschiedenheiten bei den einzelnen Säugetieren an; er schreibt der Leber beim Kaninchen, bei der Katze und beim Menschen eine minder große Bedeutung für die Harnstoffsynthese zu wie beim Hund.

² FRERICHS: Klinik der Leberkrankheiten. Braunschweig 1858.

³ CHARCOT: Leçons sur les maladies du foie, S. 82 (1882). REGNARD: Mém. de la soc. de biol. 1873.

⁴ PICK, F.: Klin. u. exp. Beitr. z. klin. Med. u. Neuropath. Leipzig 1900.

⁵ Über die verschiedenen in Frankreich gebräuchlichen Coefficients und Rapports s. FIESSINGER u. CLOONE: J. méd. franç. 11, 64 (1922).

dieses Koeffizienten gilt dort als die klassische Methode zur Prüfung auf Leberinsuffizienz. Man hat bei zahlreichen Kranken, insbesondere Leberkranken, diesen Koeffizienten bestimmt und vielfach niedrige Werte erhalten, bis zu 0,77, 0,52 und 0,44. Aber auch diese Beobachtungen beweisen nichts für ein Störung der Harnstoffbildung bei diesen Kranken. Denn auch die relative Harnstoffausscheidung schwankt schon beim Gesunden innerhalb recht weiter Grenzen, da sie ebenfalls von der Zufuhr von Eiweiß und von N-freien Nährstoffen abhängig ist. Im Zustand des Eiweißminimums sinkt sie auch beim Gesunden bis auf 34 bis 40% ab (KRAUSS¹). Der azoturische Koeffizient leidet ferner an dem prinzipiellen Fehler, daß hier zwei Größen zueinander in Beziehung gesetzt werden, deren eine (der Total-N) von einer Reihe ganz verschiedener Faktoren abhängt, z. B. Steigerung der Harnsäure durch Kernzerfall, der Hippursäure durch Veränderungen der Darmerzsetzungen oder Zufuhr von aromatischen Säuren, des Ammoniaks durch Säurebildung im Körper, Auftreten von Eiweiß im Harn usw. Eine Zunahme der Hippursäure z. B. kann eine sehr erhebliche Herabsetzung der Koeffizienten bewirken, hat aber mit dem Harnstoffbildungsvermögen nichts zu tun.

COURMONT und seine Mitarbeiter² haben den relativen Anteil des Harnstoffs auch für den Nicht-Eiweiß-N des *Blutserums* berechnet; später wurde dieses Verhältnis als „Coefficient azotémique“ bezeichnet. Normalwert 0,7–0,8. Bei Lebererkrankungen wurde er von MOREL und MOURIQUAUD² erniedrigt gefunden, bis auf 0,5 und 0,33. Gegen ihn lassen sich ähnliche Einwendungen erheben wie gegen die Koeffizienten im Urin, wenn auch der Einfluß der Ernährung hier nicht in gleichem Maße beherrschend ist.

Einen besseren Einblick in Störungen der Harnstoffbildung hat man dadurch zu gewinnen geglaubt, daß man die Menge der *Vorstufen* des Harnstoffs bestimmte und evtl. zu der Menge des Harnstoffs in Beziehung setzte. Als unmittelbare Vorstufe kam hierbei das Ammoniak in Betracht, als weitere die Aminosäuren. Eine Steigerung der absoluten wie der relativen Ammoniakmenge im Harn ist bei einer ganzen Reihe von Zuständen gefunden worden, insbesondere auch bei Leberkrankheiten, doch haben sich alle diese Vermehrungen durch die bestehende Acidose erklären lassen, wie besonders die Herabsetzung der NH_3 -Ausscheidung durch Alkalizufuhr ergab. In keinem Falle ist man gezwungen, eine Störung der Harnstoffsynthese als Ursache der Ammoniaksteigerung annehmen zu müssen (s. oben S. 806). MAILLARD hat vorgeschlagen, an Stelle des „Coefficient azotémique“ oder der „Ammoniakzahl“ den $(\text{NH}_3\text{-N})$

„Coefficient d'imperfection ureogenique“ zu berechnen: $J = \frac{(\text{Harnstoff-N}) + (\text{NH}_3\text{-N})}{(\text{Harnstoff-N}) + (\text{NH}_3\text{-N}) + (\text{Aminosäuren-N})}$. Als Normalwert wird bei gemischter Kost 6,38:100 angegeben, bei Milchkost 4,39; von anderen 3,4; im Hunger 15,5. MAILLARD setzt also den Teil des im Körper entstandenen Ammoniaks, der der Umbildung zu Harnstoff entgangen ist, in Beziehung zu derjenigen Harnstoffmenge, die sich bei quantitativer Umwandlung in Harnstoff ergeben hätte. Damit wird der störende Einfluß der anderen N-haltigen Harnbestandteile (Harnsäure, Hippursäure usw.) ausgeschaltet; ferner wird auch die Kost berücksichtigt. Insofern bedeutet diese Berechnungsart einen Fortschritt. Aber es ist klar, daß dieser MAILLARDSche Koeffizient ebenso wie die „Ammoniakzahl“ in erster Linie von den Säureverhältnissen im Organismus resp. der neutralisierenden Funktion der Niere abhängt. Als Prüfstein des Harnstoffbildungsvermögens erscheint er deshalb unbrauchbar. Später haben LANZENBERG-MAILLARD an seine

Stelle den Koeffizienten $\frac{(\text{Harnstoff-N}) + (\text{NH}_3\text{-N}) + (\text{Aminosäuren-N})}{(\text{Harnstoff-N}) + (\text{NH}_3\text{-N}) + (\text{Aminosäuren-N})}$ gesetzt. Normalwert 6,31. Hier wird der Amino-N des Harns als ein ebenfalls der ordnungsmäßigen Harnstoffbildung entgangener Teil des Eiweiß-N mit in den Koeffizienten hereingenommen. Rein technisch ergibt sich dabei der Vorteil, daß die Summe von $\text{NH}_3\text{-N}$ und Aminosäuren-N durch einfache Formeltitration bestimmt werden kann. Trotzdem bedeutet auch diese Art der Berechnung wohl keinen wirklichen Fortschritt. Wenn in dem Koeffizienten der $\text{NH}_3\text{-N}$ und der Amino-N addiert werden, so werden damit zwei Größen ganz verschiedener Wertigkeit zusammengeworfen; der von den Aciditätsverhältnissen abhängige $\text{NH}_3\text{-N}$ und der in seiner Bedeutung noch kaum erkannte Amino-N des Urins. - Nicht wesentlich verschieden von diesem Koeffizienten ist der Rapport von DERRIEN-CLOQUE³ $\frac{(\text{Formol-N})}{(\text{Hypobromit-N})}$. Im Zähler steht hier wieder die Summe von Ammoniak- und Amino-N, der Nenner entspricht dem Harnstoff-N, vermehrt um einen Teil des Amino-N. Als Normalwert wird 6,88:100 angegeben; für leichte Leberaffektionen 7,8, für schwerste 12,89.

Einheitlicher sind die Zahlen und Koeffizienten, die vom Amino-N allein, ohne Be-

¹ KRAUSS, E.: zit. S. 675.

² COURMONT, BOULUD, SAVY u. BLANC-PERDUCET: Soc. méd. des hop. de Paris. 24. Jan. 1913. — MOREL u. MOURIQUAUD: Ebenda 24. Jan. 1913.

³ DERRIEN-CLOQUE: C. r. soc. path. comp. Jan. 1921.

rücksichtigung des $\text{NH}_3\text{-N}$, ausgehen; also entweder die absolute Menge des Amino-N im Harn, oder sein Anteil am Gesamt-N des Harns („Coefficient aminacidurique“ von BITH¹)

$R = \frac{\text{(Aminosäuren-N)}}{\text{Gesamt-N}}$; Normalwert 0,5–3,0; bei Kranken bis zu 6,1; theoretisch wäre wohl

besser der Koeffizient $\frac{\text{(Aminosäuren-N)}}{\text{(Harnstoff-N)} + \text{(NH}_3\text{-N)} + \text{(Aminosäuren-N)}}$. Man muß annehmen,

daß die Aminosäuren des Harns in der Tat der Umwandlung in Harnstoff entgangen sind. Das ist aber auch noch kein Beweis für eine Störung der Harnstoffbildung im eigentlichen Sinn, sondern augenscheinlich eine Folge mangelhafter Desaminierung. Auch hier spielt die Art der Ernährung (Eiweißzufuhr) eine sehr große Rolle, ferner die Diurese (s. oben S. 683).

Der im Organismus — sei es in der Leber allein oder auch in anderen Organen — gebildete Harnstoff geht in das Blut über. Ein Teil des Harnstoffs bleibt in den Organen; deren Harnstoffgehalt ist größer als der des Blutes^{2,3}. Auch nach Injektion von Harnstoff wandert ein großer Teil zunächst rasch in die Gewebe ab⁴. Im Blut verteilt sich der Harnstoff ziemlich gleichmäßig auf Plasma und Körperchen. Beim Säugetier macht der Blutharnstoff den quantitativ bedeutendsten Teil des Nicht-Eiweiß-N aus. Die Menge beträgt beim Menschen unter gewöhnlichen Bedingungen 8–15 mg% Harnstoff-N bei 21–40 mg% Nicht-Eiweiß-N⁵. Ob dem Harnstoff im Blute des Säugetiers noch irgendeine Funktion zukommt⁶ (etwa als Anregungsmittel für die Zelltätigkeit, insbesondere den Herzmuskel, als regulierender Faktor für den Eiweißstoffwechsel⁷, als Material für synthetischen Aufbau von Aminosäuren oder als Material für Bildung von Neutralisationsammoniak (s. oben S. 802), ist noch nicht sicher entschieden. Die Hauptmenge wird jedenfalls durch den Harn ausgeschieden. Bei Niereninsuffizienz kann es zu einer Störung dieser Ausscheidung und damit zu einer Anhäufung im Blute (PRÉVOST und DUMAS 1821) und in den Geweben kommen; im Blute können dann bis zu 200 mg und mehr Harnstoff-N gefunden werden⁸. Eine toxische Wirkung scheint dem Harnstoff auch in diesen Konzentrationen nicht zuzukommen⁴. In experimentellen Durstversuchen wurden noch höhere Blutharnstoffwerte beobachtet⁹.

Auch alle anderen Sekrete¹⁰ des Körpers enthalten mehr oder weniger Harnstoff, so der Speichel, die Galle, das Duodenalsekret, die Milch und besonders der Schweiß. Bei Insuffizienz der Nieren kann die Harnstoffausscheidung durch die Haut so beträchtlich werden, daß sich Harnstoffkrystalle absetzen (in der Regel zusammen mit Lipiden).

Beim Vogel ist der Harnstoff nicht das Hauptendprodukt des Eiweiß-N, sondern erfährt zu einem großen Teil eine Umwandlung in Harnsäure (s. S. 964), dementsprechend ist auch das Vogelblut relativ arm an Harnstoff (25–30% des Gesamt-N)¹¹.

Die Schelchier scheiden wie die Säugetiere ihren N zum größten Teil (80,7 bis bis 89%) als Harnstoff aus, ihr Blut hat einen außerordentlich hohen Harnstoff-

¹ BITH: L'aminacidurie. Thèse de Paris 1913.

² MADSEN, S. T.: Acta med. scand. Suppl.-Bd. 7, 318 (1924).

³ Harnstoffgehalt der Muskeln s. dieses Werk Bd. VIII 1, S. 459 (1925).

⁴ MONAKOW, P. V.: Dtsch. Arch. klin. Med. 123, 1 (1917). — Schweiz. Arch. Neur. 6, 183 (1920).

⁵ FOLIN, O. u. BERGLUND: Zit. auf S. 819. — Tabelle über den Harnstoffgehalt des Blutes und der Organe verschiedener Tiere s. b. FEARON, zit. S. 808.

⁶ Siehe O. FÜRTH: Lehrb. d. phys. u. path. Chem. 1, 224 (1925/27).

⁷ HEILNER, E.: Z. Biol. 52, 216 (1909).

⁸ Siehe dieses Werk, Bd. IV u. VI, 265 (1928).

⁹ MACKAY, L. L.: Amer. J. Physiol. 70, 394 (1924).

¹⁰ Literatur siehe dieses Werk, Bd. IV.

¹¹ DENIS: J. of biol. Chem. 13, 225 (1912); 16, 189 (1913). — FOLIN, O. u. DENIS: Ebenda 14, 29 (1913).

gehalt (800—1000 mg% N bei einem Nicht-Eiweiß-N von 1000—1160), ebenso ihre Galle¹ und ihre Muskulatur¹. Bei diesen Tieren ist der Harnstoff an der Aufrechterhaltung des osmotischen Druckes der Körperflüssigkeiten wesentlich mitbeteiligt. Die *Teleostier* enthalten dagegen nur wenig Harnstoff (14,2% des Total-N im Harn, 8—20 mg% bei 40—90 mg% Rest-N im Blut).

4. Abbau der Aminosäuren-Reste².

In einem früheren Kapitel (S. 788) wurde ausgeführt, daß der Abspaltung der typischen Aminogruppe der Aminosäuren die Kürzung der Kette um ein C-Atom (durch oxydative Decarboxylierung) auf dem Fuße folgt. Auf diese Weise entstehen die um ein C-Atom ärmeren Fettsäuren als „Aminosäurereste“. Eine Ausnahme bilden nur die cyclischen Aminosäuren insofern, als hier der Decarboxylierung Veränderungen im Ringsystem vorausgehen müssen (s. unten).

Das weitere Schicksal der aus den Aminosäuren hervorgegangenen, um 1 C verkürzten Fettsäuren ist nur insofern ein gleiches, als sie alle regelmäßig zu Kohlensäure und Wasser verbrannt werden. Ausnahmen von dieser Regel bieten unter physiologischen Bedingungen das Tryptophan beim Hund (Kynurensäurebildung) und vielleicht ein Teil des Arginins (Kreatin- und Kreatininbildung). Viel zahlreicher sind die Ausnahmen unter pathologischen Verhältnissen (siehe unten).

Der *Weg*, auf dem die Verbrennung zu Kohlensäure und Wasser erfolgt, muß bei den verschiedenen Aminosäureresten ein verschiedener sein. Denn abgesehen von der ihnen allen zukommenden COOH-Gruppe zeigen sie in ihrem chemischen Bau die größte Mannigfaltigkeit. Man könnte von vornherein glauben, daß dem auch eine verwirrende Verschiedenheit der Abbauege entspricht. In Wirklichkeit ist das Geschehen nicht so kompliziert. Wie weiter unten sich ergeben wird, läßt sich der größte Teil der Aminosäurereste in zwei große Gruppen teilen, deren Glieder durch Schicksalsgemeinschaft miteinander verbunden sind.

Die Aminosäurereste sind Fettsäuren. Die Frage nach ihrem weiteren Verhalten wäre gelöst, wenn die Gesetze des *Fettsäurenabbaues* völlig geklärt wären. Das ist jedoch noch nicht der Fall. Wohl haben die bahnbrechenden Untersuchungen KNOOPS³ und EMBDENS³ als Hauptregel ergeben, daß die Fettsäuren durch Oxydation in β -Stellung und folgende Abspaltung von 2 Kohlenstoffatomen abgebaut werden. Aber diese Grundregel gilt zunächst mit Sicherheit nur für die einbasischen Fettsäuren mit unverzweigten Ketten, und auch hier nur für die längeren Ketten bis herab zu 6 und 5 Kohlenstoffatomen. Die aus den Aminosäuren entstandenen „Reste“ gehören jedoch — mit Ausnahme der *n*-Valeriansäure aus dem normalen Leucin, nicht zu dieser am besten erforschten Gruppe von Fettsäuren. Es handelt sich vielmehr um Ketten, die kürzer sind, oder um verzweigte Ketten, um Oxysäuren, Dicarbonsäuren usw. Die Gesetze für den Abbau dieser Substanzen sind aber noch nicht vollständig geklärt.

Unsere Kenntnisse über den Abbau der Aminosäurereste beruhen fast ausschließlich auf Beobachtungen, die an *pathologischen Objekten* gemacht worden sind, vor allem beim Diabetes (Zucker- und Acetonkörperausscheidung) und — für aromatische Reste — bei der Alkaptonurie. Auf diese Zustände muß hier eingegangen werden.

¹ HAMMARSTEN, O.: Hoppe-Seylers Z. **24**, 322 (1898). — STÄDELER u. FRERICHS (1858).

² Zusammenfassende Darstellungen: NEUBAUER, O. in Abderhaldens Biochem. Handlexikon IV, 2, 360 (1911). — DAKIN: Oxidations and Reductions in the animal body, 2. Aufl., Abschn. I. London: Green & Co. 1922.

³ Literatur siehe diesen Bd. JOST: Intermediärer Fettstoffwechsel.

Zucker- (und Milchsäure-) Bildung aus Aminosäuren resp. Aminosäureresten¹. Die Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß ist eines der ältesten und am meisten bearbeiteten Probleme der physiologischen und pathologischen Chemie. Es hat seinen Ausgang genommen von Beobachtungen an Zuckerkranken. Man sah, daß schwer Zuckerkrankte auch bei völlig kohlehydratfreier Ernährung noch erhebliche Mengen von Glucose ausschieden. Man fand ferner, daß unter diesen Verhältnissen die Menge des Harnzuckers mit der des zersetzten Eiweißes — gemessen an der N-Ausscheidung — parallel ging, während sie sich als unabhängig von der Größe des Fettstoffwechsels erwies. Am klarsten lagen die Verhältnisse beim experimentellen Diabetes, sowohl beim Pankreasdiabetes wie bei der Phlorrhizinglykosurie. Man konnte hier geradezu ein annähernd konstantes Verhältnis zwischen Zucker- und N-Ausscheidung feststellen (1 : N). Durch Verfütterung großer Mengen von Eiweiß an glykogenfrei gemachte Tiere konnte man ferner eine Neubildung von Glykogen in der Leber erreichen; damit war bewiesen, daß die Kohlehydratbildung aus Eiweiß nicht eine Besonderheit der diabetischen Stoffwechselstörung ist. Die Zuckerbildung aus Eiweiß ist schließlich als bewiesene Tatsache auch von PFLÜGER anerkannt worden, der sie jahrelang auf das heftigste bekämpft hatte.

Hier interessiert vor allem der *Chemismus* der Zuckerbildung aus Eiweiß. Dieses Problem war so lange einer systematischen Forschung unzugänglich, als das Eiweißmolekül als große Einheit betrachtet wurde, über deren Aufbau fast nichts bekannt war. Die Entdeckung von PAVY², daß beim Kochen von Eiweiß mit Säuren „Zucker“ abgespalten werde, schien mit einem Male die Zuckerbildung aus Eiweiß im Körper verständlich zu machen. F. MÜLLER² führte jedoch den Nachweis, daß dieser in vitro abspaltbare Eiweißzucker nicht Glucose, sondern Glucosamin ist. Da nun Glucosamin im Körper gar nicht in Glucose und Glykogen übergeht (s. unten S. 893), so kann es auch nicht die Quelle des Harnzuckers im schweren Diabetes und des Glykogens in den Fütterungsversuchen sein. Damit stimmte überein, daß der Gehalt der Eiweißkörper an abspaltbarer reduzierender Substanz gar nicht ausreicht, um die im schweren Diabetes ausgeschiedenen großen Mengen von „Eiweißzucker“ zu decken, und daß auch Proteine, die in ihrem Molekül wenig oder gar kein Glucosamin enthalten, wie Casein, im Organismus doch reichlich Zucker zu bilden vermögen.

Die zuckerbildende Substanz mußte also unter den anderen Bausteinen des Eiweißmoleküls zu suchen sein. Als sich ergab, daß das Eiweiß — abgesehen vom Glucosamin — so gut wie ausschließlich aus Bausteinen vom Typus der Aminosäuren aufgebaut ist, und so das ganze Problem des intermediären Eiweißstoffwechsels zu einem Problem des Aminosäurenstoffwechsels geworden war, war auch die Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß völlig verschoben; sie lautete jetzt: *Aus welchen Aminosäuren und auf welchem Wege kann Glucose gebildet werden?*

Diese Frage war experimentell anzugehen. Es war nur notwendig, die reinen Aminosäuren dem diabetischen Organismus zuzuführen und zu prüfen, ob sie „Extrazucker“ lieferten. Untersuchungen an menschlichen Diabetikern haben dabei wegen der Rücksichten, die auf die Kranken zu nehmen sind, und wegen der häufigen Toleranzschwankungen eine verhältnismäßig geringe Rolle gespielt. Ein Teil der Versuche ist an pankreasdiabetischen Hunden durchgeführt worden, weitaus die meisten jedoch an dem experimentell leicht zu er-

¹ Ältere Literatur siehe L. LANGSTEIN in Asher-Spiros, *Erg. Physiol.* **1**, Abtl. Biochem. 63 (1902) — **3**, Abtl. Biochem. 453 (1904). — Vgl. auch das Kap. dieses Bandes über Kohlehydratstoffwechsel.

² PAVY: *Physiol. d. Kohlehydrate*. Leipzig 1895. MÜLLER, F.: *Z. Biol.* **42**, 468 (1901). — SEEMANN: *Inaug.-Dissert.* Marburg 1898.

zeugenden und konstant zu haltenden Phlorrhizindiabetes des Hundes. Dazu kommen einige Versuche über Glykogenbildung in der Leber nach Fütterung mit Aminosäuren und Experimente an dem isolierten, künstlich durchbluteten Organ; weiter noch einige wenige Untersuchungen an dem ganz merkwürdigen, einzig dastehenden, von PARNAS und WAGNER¹ beschriebenen Fall von fast völliger *Aglykämie*. Es handelte sich um ein 9jähriges Mädchen, dessen Blut im Nüchternzustande fast frei von Zucker war (Werte von 4,3—6,8 mg%!!). Nach Zufuhr von Zucker oder anderen Kohlehydraten stieg der Blutzucker stark an, bis auf 292 und 430 mg%, und es trat Zucker in den Urin über. Bei diesem Kind konnte auch durch Zufuhr von Eiweiß, Alanin, Glutaminsäure und Milchsäure der Blutzucker erheblich gesteigert werden (auf annähernd normale Werte).

Die zahlreichen Untersuchungen über „*Gluconeogenese*“ aus Aminosäuren haben im wesentlichen gut übereinstimmende Ergebnisse geliefert. Nach ihnen lassen sich die Aminosäuren des Eiweißmoleküls in zwei große Gruppen teilen: die einen bilden Zucker (glucoplastische Aminosäuren), die anderen nicht (aglucoplastische Aminosäuren).

Zu den *glucoplastischen* Aminosäuren gehören: Glykokoll, Alanin, Serin, Cystin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Hydroxylglutaminsäure, Prolin, Arginin (Ornithin) und Histidin (?).

Zu den *aglucoplastischen* sind zu rechnen: Valin (?), Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan und Lysin².

Es muß betont werden, daß die Beweiskraft solcher Fütterungsversuche niemals eine absolute sein kann. Schon PFLÜGER³ hat immer betont, daß das Auftreten von Extrazucker nach Verabreichung einer Substanz auch *indirekt*, durch Reizwirkung, erklärt werden kann. Auch CREMER, einer der Schöpfer der Phlorrhizinmethodik, hat neuerdings wieder auf die mannigfaltigen Fehlerquellen aufmerksam gemacht.

L. POLLAK⁴ hat nach subcutaner Injektion verschiedener Aminosäuren beim normalen Kaninchen den *Blutzucker*gehalt untersucht. Er fand, daß die beim Phlorrhizintier Extrazucker liefernden Aminosäuren Glykokoll, Alanin und Asparaginsäure den Blutzucker erheblich steigern; Leucin, das keinen Extrazucker liefert, dagegen nicht. Das schien zunächst mit der Vorstellung eines direkten Überganges der drei erstgenannten Aminosäuren in Glucose gut übereinzustimmen. POLLAK stellte aber fest, daß diese Blutzuckervermehrung ausblieb, wenn er den Tieren eine Stunde vorher Ergotoxin („Ergotamin“ SANDOZ) injizierte, also ein Mittel, das sympathische Reize blockiert. Er schloß daraus, daß den Aminosäuren der extrazuckerliefernden Gruppe eine Reizwirkung auf den Glykogenabbau zukommt, daß also die Blutzuckersteigerung *indirekt* herbeigeführt wird. Damit würde sich auch die Bildung von „Eiweißzucker“ beim Diabetes erklären, und alle derartigen Versuche verlören ihre Beweiskraft im Sinne eines direkten Überganges der Aminosäure in Zucker. Allerdings sind die Versuche POLLAKS nicht am klassischen Objekt der Zuckerbildungsversuche, am Hund, ausgeführt, sondern an Kaninchen, und zwar an normalen Kaninchen auf parenteralem Wege. Es ist noch nicht festgestellt, ob die Extrazuckerausscheidung im *Harn* durch Ergotamin ebenfalls gehemmt wird. POLLAK betont selbst, daß seine Ergebnisse den Übergang gewisser Aminosäuren in Zucker keineswegs ausschließen. Für einen solchen direkten Übergang sprechen die immerhin einigermaßen kon-

¹ PARNAS u. WAGNER: Biochem. Z. **127**, 55 (1922).

² Über die Möglichkeit einer Zuckerbildung auch aus Bausteinen dieser Gruppe siehe Abbau der Acetonkörper S. 883.

³ PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. **96**, 227 (1903).

⁴ POLLAK, L.: Biochem. Z. **127**, 120 (1922).

stanten quantitativen Beziehungen, die zwischen der Menge der gegebenen Aminosäuren und der Quantität des erscheinenden „Extrazuckers“ bestehen, Beziehungen, die sich im ganzen auf die Formel zurückführen lassen, daß in der Regel 3 Kohlenstoffatome der Aminosäuren in Glucose übergehen; ferner die gute Übereinstimmung, die sich ergibt, wenn man die von reinen Eiweißkörpern im Phlorrhizindiabetes gelieferte Extrazuckermenge mit dem Gehalt des betreffenden Eiweißkörpers an „glucoplastischen“ Aminosäuren vergleicht. Auf *jeden* Fall aber bestätigen die Ergebnisse POLLAKS die Richtigkeit der Gliederung der Aminosäuren in zwei, bezüglich ihrer Wirkung auf den Zuckerstoffwechsel zu trennende Hauptgruppen.

Die *Acetonkörperbildung* aus *Aminosäuren* ist der zweite pathologische Vorgang, der Aufklärung über das Schicksal der Aminosäurenreste gebracht hat. Es handelt sich bekanntlich um die Entstehung von drei biologisch eng zusammengehöriger Substanzen, die regelmäßig gemeinsam vorkommen: (—)- β -Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton. Die Geschichte der Acetonkörperforschung zeigt manche Analogien zu der der Zuckerbildung im Körper. Bis etwa zum Jahre 1896 hatte man das Eiweiß, speziell das pathologisch zerfallende Körpereiß, als Muttersubstanz der Acetonkörper betrachtet. Die Untersuchungen von GEELMUYDEN, L. SCHWARZ und MAGNUS-LEVY¹ erwiesen dann, daß Acetonkörper jedenfalls aus Fett, und zwar aus den Fettsäuren, hervorgehen, wobei die Buttersäure als unmittelbare Vorstufe der Oxybuttersäure und der Acetessigsäure zu gelten hat. Das Problem, ob sie außerdem auch aus Eiweiß entstehen, wurde erst dann lösbar, als die Frage wieder vom Gesamtmolekül des Eiweißes auf seine einzelnen Bausteine abgestellt wurde.

Die Frage nach der Entstehung der Acetonkörper aus den Aminosäuren wurde von verschiedenen Autoren fast gleichzeitig an verschiedenen Objekten angegangen. An acidotischen Zuckerkranken arbeiteten SCHWARZ, BAER und BLUM sowie BORCHARDT und LANGE¹; solche Untersuchungen sind sehr mühsam; es ist oft schwierig oder unmöglich, eine genügende Konstanz der Acetonkörperausscheidung zu erreichen; es müssen große Mengen von Versuchssubstanzen zur Verfügung stehen, und es muß Rücksicht auf das Wohlbefinden und die Verlässlichkeit des Kranken genommen werden. BAER¹ hat gezeigt, daß man auch die Phlorrhizinvergiftung des Hundes zu solchen Untersuchungen heranziehen kann: wenn man hungernden Hunden vom vierten Hungertage ab Phlorrhizin injiziert, so wird eine ziemlich konstante Zucker- und N.-Ausscheidung und eine gleichmäßig ansteigende Acetonkörperausscheidung erzielt, die vergleichende Untersuchungen erlaubt; derartige Untersuchungen hat er dann in Gemeinschaft mit BLUM ausgeführt. Eine dritte Methode ist die Untersuchung an der isolierten, künstlich durchbluteten Hundeleber. EMBDEN und seine Mitarbeiter haben diese Technik ausgebildet und in systematischer Weise zur Aufklärung des Aminosäurenstoffwechsels herangezogen. Die isolierte Hundeleber bildet eine mäßige Menge von Aceton oder vielmehr, wie sich später herausgestellt hat, von Acetessigsäure (auf Oxybuttersäure wurde in der Regel nicht untersucht). Durch Zusatz mancher Substanzen wird diese Acetessigsäurebildung beträchtlich gesteigert. Es ist dann der Schluß gerechtfertigt, daß die zugesetzte Substanz das Plus an Acetessigsäure geliefert hat. Die Möglichkeit einer indirekten Wirkung ist allerdings auch in solchen Versuchen im Auge zu behalten.

Auch hier stimmten die Ergebnisse, wie sie mit diesen verschiedenen Methoden gewonnen wurden, so gut miteinander überein, daß sie als gesichert gelten müssen.

¹ Literatur s. Intern. Stoffw. d. Fette in diesem Band.

Nach dem Acetonkörperbildungsvermögen kann man, ähnlich wie nach dem Zuckerbildungsvermögen, die Aminosäuren in 2 Gruppen sondern, in eine *ketoplastische* und eine *aketoplastische*.

Als *ketoplastisch* haben sich erwiesen: Leucin, Isoleucin (?), Phenylalanin, Tyrosin und Histidin (?).

In die größere *aketoplastische* Gruppe sind einzureihen: Glykokoll, Alanin, Valin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Prolin und Arginin (Ornithin). Serin und Cystin scheinen noch nicht untersucht zu sein.

Die nähere Betrachtung ergibt das interessante Resultat, daß die *ketoplastische Gruppe* im wesentlichen der *aglucoplastischen Gruppe* entspricht, die *aketoplastische* der *glucoplastischen*. Damit wird auch verständlich, warum die nichtketoplastischen Aminosäuren bei der diabetischen Acidose in der Regel eine Herabsetzung der Acetonkörperausscheidung herbeiführen, indem der von ihnen gelieferte Zucker nach bekannten Gesetzen in dieser Weise wirksam wird. In diesem Sinne können die „aketoplastischen“ Aminosäuren auch als „*anti-ketoplastische*“ Stoffe (SATT¹) bezeichnet werden.

Nur zwei Aminosäuren, die keine Zuckerbildner sind, haben sich auch nicht als ketoplastisch erwiesen, das *Tryptophan* und das *Lysin*. DAKIN² stellt sie daher den glucosebildenden und den acetonbildenden Aminosäuren als dritte Gruppe gegenüber. Er weist darauf hin, daß das gerade zwei für Leben und Wachstum besonders wichtige und unersetzliche Bausteine sind. Dieser 3. Gruppe ist auch das Glucosamin anzureihen.

Nicht ganz gesichert ist die Einordnung des Histidins, dessen Zuckerbildungsvermögen nicht einwandfrei gesichert ist. Beim Valin haben sich gewisse Unstimmigkeiten ergeben, die noch durch weitere Untersuchungen geklärt werden müssen.

Man kann so im Anschluß an DAKIN die Bausteine des Eiweißes mit Rücksicht auf das Schicksal ihrer „*Reste*“ in drei Hauptgruppen teilen. Jede von ihnen zerfällt wieder in einzelne Untergruppen (s. weiter unten).

I. Hauptgruppe: Glucoplastische, aketoplastische Bausteine:

1. Alanin.
2. Glutaminsäure, Prolin, Arginin (Ornithin) [bernsteinsäurebildende Gruppe].
3. Asparaginsäure, Oxyglutaminsäure, Oxyprolin.
4. Aminobuttersäure, nor-Leucin, Valin (?) [propionsäurebildende Gruppe].
5. Serin, Cystin (Cystein).
6. Glykokoll.

II. Hauptgruppe: Ketoplastische, aglucoplastische Bausteine:

1. Leucin, Isoleucin [aliphatische Gruppe].
2. Phenylalanin, Tyrosin [alkaptonoplastische Gruppe].

III. Hauptgruppe: Aglucoplastische, aketoplastische Bausteine: Tryptophan, Lysin, Histidin (?), Glucosamin.

I. Glucoplastische Hauptgruppe der Aminosäuren.

In diese Gruppe gehören (s. oben): Glykokoll, Alanin, Aminobuttersäure, nor-Leucin, Serin, Cystin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Oxyglutaminsäure,

¹ SATT: Beitr. chem. Phys. u. Path. **6**, 376 (1905).

² DAKIN, H. D.: Oxidations a. Reductions, S. 74. London 1922.

Prolin, Oxyprolin und Arginin. Die Stellung des Valins und des Histidins ist unsicher.

Die *Wege*, auf denen diese verschiedenartigen Aminosäuren resp. ihre „Reste“ in Glucose umgewandelt werden, sind nicht in allen Fällen völlig geklärt, sondern vielfach noch hypothetisch. Sicher ist, daß bei der Zuckerbildung *synthetische* Vorgänge mit unterlaufen müssen; denn keine dieser Substanzen enthält eine sechsgliedrige Kette von C-Atomen mit Ausnahme des nor-Leucins, das jedoch auch bei der Bildung des „Restes“ sein 6. C-Atom durch Decarboxylierung verlieren dürfte. In hohem Maße wahrscheinlich, wenn auch nicht exakt bewiesen, ist, daß bei der überwiegenden Mehrzahl dieser Aminosäuren als Zwischenprodukt bei der Zuckerbildung *Milchsäure* auftritt, oder doch ein verwandter Körper mit einer Dreikohlenstoffkette (Methylglyoxal, Brenztraubensäure usw.). Die Gründe hierfür sind folgende:

1. Die Milchsäure, aber auch andere Substanzen mit 3 Kohlenstoffen (Methylglyoxal, Glycerinaldehyd, Dioxyaceton, Brenztraubensäure, Propionsäure, Akrylsäure) sind, wie aus zahlreichen Erfahrungen hervorgeht, ausgezeichnete Zuckerbildner. Das ist speziell für die Milchsäure durch Versuche über Glykogenbildung an intakten Tieren und an der überlebenden Leber sowie durch Versuche über Gluconeogenese bei Diabetes und in dem erwähnten Falle von Aglykämie völlig sichergestellt, ganz abgesehen von den bekannten Untersuchungen MEYERHOFS über die Rückverwandlung der bei der Muskelkontraktion aus Glykogen gebildeten Milchsäure während der Erholungsphase. Über den Chemismus der Zuckerbildung aus Milchsäure s. dies. Bd. „Intern. Stoffwechsel der Kohlehydrate“.

2. Beim Alanin ist die Bildung von Milchsäure in der überlebenden Leber und im intakten Organismus direkt nachgewiesen worden.

3. Bei einer ganzen Reihe von anderen hierhergehörigen Aminosäuren ergibt die Anwendung der bisher bekannten Regeln des Abbaues, daß die Brenztraubensäure oder die Milchsäure als Abbauprodukt vermutet werden kann (s. unten).

4. Die Menge des gebildeten „Extrazuckers“ entsprach in den bestgelungenen Versuchen der Annahme, daß regelmäßig 3 C-Atome in Glucose übergehen.

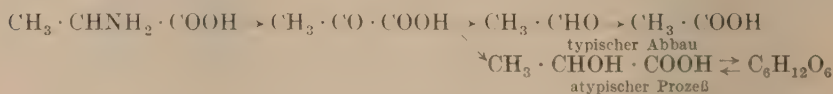
1. Untergruppe *Alanin*. Am einfachsten ist die Zuckerbildung aus dieser Aminosäure zu verstehen. Daß sie ein Zuckerbildner ist, geht aus fast allen Versuchen hervor. NEUBERG und LANGSTEIN¹ fanden, daß glykogenarm gemachte Kaninchen nach Fütterung mit (— —)-Alanin einen nicht unerheblichen Glykogengehalt aufweisen. F. KRAUS¹ beobachtete bei phloretinvergifteten hungernden Katzen nach Verabreichung von inaktivem Alanin Zuckervermehrung im Harn. EMBDEN und SALOMON¹ haben in 3 Versuchen an pankreasdiabetischen Hunden durch dl-Alanin einen sehr erheblichen Anstieg der Glucoseausscheidung bewirken können. ALMAGIA und EMBDEN¹ wiederholten diese Versuche mit dem gleichen Resultat, wobei sie gleichzeitig in Kontrollversuchen feststellten, daß der Glykogenvorrat solcher Tiere so gering ist, daß er keineswegs ausreicht, um die beobachteten Zuckerausscheidungen erklären zu können. RINGER und LUSK¹ kamen an Phlorrhizinhunden zu ähnlichen Ergebnissen. Nach Eingabe von 20 g (— —)-Alanin erhielten sie 18,76 in einem anderen Versuch 18,78 g Extrazucker; danach wären 92% der theoretisch bei Verwendung aller 3 C-Atome zu erwartenden Zuckermenge entstanden. Der Übergang er-

¹ NEUBERG, C. u. L. LANGSTEIN: Arch. Anat. u. Physiol. Suppl. **1903**, 514. — KRAUS, F.: Berl. klin. Wschr. **41**, 4 (1904). — EMBDEN, G. u. H. SALOMON: Beitr. chem. Phys. u. Path. **5**, 507 (1904). — ALMAGIA, A. u. G. EMBDEN: Ebenda **7**, 298 (1905). — RINGER, A. R. u. G. LUSK: Hoppe-Seyler's Z. **66**, 100 (1910). — HOCKENDORF, P.: Biochem. Z. **23**, 281 (1909/10). — BAER, J. u. L. BLUM: Beitr. chem. Phys. u. Path. **10**, 80 (1907).

folgte also praktisch quantitativ. Ähnlich verliefen die Versuche von DAKIN und DUDLEY mit (-)-Alanin. Auch (+)-Alanin bildet Zucker (M. CREMER¹). Aus den Versuchen EMBDENS an pankreasdiabetischen Hunden würde sich ein weniger vollständiger Übergang berechnen; doch ist keine Gewähr gegeben, daß es sich dabei um einen maximalen Diabetes gehandelt hat. Relativ geringe Steigerung beim Phlorrhizintier fand HÖCKENDORF². In einem Versuche von BAER und BLUM¹ bei einem Diabetiker trat nach 10 g Alanin keine deutliche Steigerung der Glykosurie auf, aber die Senkung der Acetonkörperausscheidung sprach auch hier für einen Übergang in Zucker. In dem oben erwähnten Fall von Aglykämie sahen PARNAS und WAGNER nach Eingabe von (+)-Alanin regelmäßig eine Steigerung der niedrigen Blutzuckerwerte, z. B. von 36 auf 78, von 0 auf 84 mg %. In der künstlich durchströmten Leber eines phlorrhizinvergifteten Hundes vermehrte BARRENSCHEEN³ Zuckerbildung aus Alanin.

Als Zwischenprodukt bei der Umwandlung des Alanins in Glucose wird von fast allen Autoren die *Milchsäure* angesehen. NEUBERG und LANGSTEIN⁴ fanden, daß Kaninchen nach Verfütterung von 20–30 g Alanin eine erhebliche Milchsäureausscheidung zeigen. Der Befund ist deshalb für einen direkten Übergang der Aminosäure in Milchsäure nicht sicher beweisend, weil deren Auftreten im Harn verschiedene Ursachen haben kann⁵. EMBDEN und KRAUS⁶ beobachteten Milchsäurebildung in überlebender glykogenarmer Hundeleber, wenn dem Durchströmungsblut Alanin zugesetzt wurde. Dasselbe Ergebnis hat THENN erhalten. Über den Übergang von Milchsäure in Zucker s. S. 829.

Nach dem oben S. 790-gegebenen typischen Abbauschema der Aminosäuren wäre zu erwarten, daß das Alanin (über Iminopropionsäure und) *Brenztraubensäure* zu *Acetaldehyd* und *Essigsäure* abgebaut würde. Dieses Schema ist mit, der Annahme einer intermediären Milchsäurebildung nicht zu vereinbaren, überhaupt nicht mit einem quantitativen Übergang in Glucose. Es ist also klar, daß das Schema beim Alanin, als einem der niedrigsten Glieder der Aminosäurereihe, nicht mehr ganz zutrifft, oder doch wenigstens nicht unter allen Verhältnissen (Zuckerbedarf!). Die zunächst interessierende Frage ist, ob bei der Zuckerbildung aus Alanin die *oxydative* Desaminierung noch zu Recht besteht, d. h. ob *Brenztraubensäure* als Zwischenprodukt auftritt. Diese könnte, statt wie andere Ketonsäuren der Decarboxylierung zu unterliegen, durch Reduktion in Milchsäure übergehen (wenigstens im Falle des Zuckerbedarfs). Solche Fälle von Reduktion der Ketonsäuren sind als *Nebenwege* auch sonst bekannt (s. unten Nebenwege S. 921).



Trifft diese Deutung zu, so müßte auch die Brenztraubensäure sich als Zuckerbildner erweisen, evtl. auch Milchsäurebildung aus Brenztraubensäure nachweisbar sein. Zahlreiche Versuche verschiedener Autoren über diese Frage liegen vor.

¹ CREMER, M. (KUNZENDORF): Med. Klin. **8**, 2050 (1912).

² HÖCKENDORF, P.: Zitiert auf S. 829.

³ BARRENSCHEEN: Biochem. Z. **58**, 299 (1913/14).

⁴ NEUBERG, C. u. L. LANGSTEIN: Zitiert auf S. 829.

⁵ NEUBAUER, O.: Dtsch. Arch. klin. Med. **95**, 211 (1909). KNOOP, F.: Klin. Wschr. **4**, 433 (1925). — KNOOP, F. u. JOST: Hoppe-Seylers Z. **130**, 338 (1923).

⁶ EMBDEN, G. u. F. KRAUS: Biochem. Z. **45**, 5 (1912).

P. MAYER¹ hat bei hungernden Kaninchen nach subcutaner Zufuhr von Brenztraubensäure einen Glykogengehalt der Leber gefunden, der auf Glykogenneubildung hinweist. Bei normalen Kaninchen bewirkte Brenztraubensäure Hyperglykämie, Glykosurie, Ausscheidung von inaktiver und d-Milchsäure. Bei Phlorrhizintieren (Kaninchen und Hunden) fand er jedoch keinen Extrazucker. Die Zuckermenge fiel sogar stark ab, ebenso die N-Ausscheidung. P. MAYER bringt diese Beobachtung in Verbindung mit der stark toxischen Wirkung, die der Brenztraubensäure schon beim normalen Tier, in noch höherem Maße bei Phlorrhizintieren zukomme. RINGER² fand bei Phlorrhizinhunden sehr wechselnde Mengen von Extraglucose; in einem Falle erreichte sie beinahe den theoretischen Wert eines quantitativen Überganges, in anderen war sie viel geringer; die Acetonkörperausscheidung ging zurück. RINGER glaubt schließen zu können, daß die Brenztraubensäure im Organismus verschiedene Wege einschlagen kann; der eine führe über Milchsäure zur Bildung von Zucker; ein zweiter über Acetaldehyd ebenfalls zu Zucker; ein dritter, noch unbekannter, liefere keine Glucose. Da Alanin beim Phlorrhizintier regelmäßig zu annähernd 100% in Glucose übergehe, sei die Brenztraubensäure nicht als intermediäres Abbauprodukt des Alanins anzusehen, das Alanin werde vielmehr hydrolytisch direkt zu Milchsäure desaminiert.

DAKIN und JANNEY³ fanden bei phlorrhizinvergifteten Hunden nach innerlicher Eingabe von brenztraubensaurem Na eine zum Teil sehr erhebliche Neubildung von Glucose; wenigstens in einem Versuch stand die gebildete Menge nicht beträchtlich hinter der durch Milchsäure bewirkten zurück. Dasselbe Resultat ergab ein Versuch bei einem Diabetiker. DAKIN und JANNEY sind der Meinung, daß das Versuchsergebnis davon abhängt, ob die Brenztraubensäure im Körper günstige Bedingungen für die Reduktion zu Milchsäure vorfinde, nehmen also ebenfalls eine Mehrzahl von möglichen Wegen an. CREMER⁴ fand nach Brenztraubensäure ebenfalls Extraglucose⁴. SUGA⁵ hat bei phlorrhizinierten Kaninchen Hyperglykämie, Steigerung der Glykosurie, aber auch der Acetonkörperausscheidung angegeben. Der letztgenannte Befund ist jedoch nicht einwandfrei, da etwa unverändert ausgeschiedene Brenztraubensäure die verwendete Acetonkörperbestimmungsmethode (SHAFFER) stören mußte.

PARNAS und BAER⁶ erhielten bei der Durchblutung einer Schildkrötenleber mit Brenztraubensäure keine Zuckerbildung. BARRENSCHEEN⁶ durchblutete die Leber eines Phlorrhizinhundes mit brenztraubensaurem Na, fand nachher im Durchströmungsblute keine Zuckersteigerung. Diese negativen Befunde bei einem solchen verhältnismäßig komplizierten Prozeß besagen wenig. Beim Schildkrötenversuch ist besonders auch die Trägheit des Kaltblüterstoffwechsels zu berücksichtigen; beim Phlorrhizinleberversuch, daß hier auch Alanin ein negatives Resultat ergab. Wichtiger scheint, daß EMBDEN und OPPENHEIMER⁶ nach Zusatz von Brenztraubensäure zum Durchströmungsblut in der isolierten Leber Milchsäurebildung fanden, womit der Weg zum Traubenzucker ohne weiteres gegeben ist. In manchen Versuchen beobachteten diese Autoren auch eine Vermehrung der Acetessigsäure, die vermutlich über primär gebildeten Acetaldehyd entstanden sei. Es scheint also auch aus diesen Arbeiten hervor-

¹ MAYER, P.: Biochem. Z. **40**, 441 (1912); **49**, 486 (1913); **55**, 1 (1913).

² RINGER: J. of biol. Chem. **15**, 145 (1913); **17**, 281 (1914).

³ DAKIN, H. D. u. N. W. JANNEY: Ebenda **15**, 177 (1913).

⁴ CREMER, M.: Med. Klin. **8**, 2059 (1912). — Berl. klin. Wschr. **50**, 1457 (1913).

⁵ SUGA, T.: Acta Scholae med. Kioto **2**, 375 (1918).

⁶ PARNAS u. J. BAER: Biochem. Z. **41**, 386 (1912). — BARRENSCHEEN: Ebenda **58**, 299 (1913). — EMBDEN, G. u. M. OPPENHEIMER: Ebenda **45**, 186 (1912); **55**, 337 (1913).

zugehen, daß die Brenztraubensäure mindestens zwei verschiedene Wege einschlagen kann: den Milchsäure-Zucker-Weg und den Weg über Acetaldehyd zu Acetonkörpern. S. auch Schema auf S. 884.

Einen weiteren Grund, der entschieden für die Möglichkeit eines Überganges von Alanin in Brenztraubensäure spricht, liefert die Beobachtung von H. FELLNER¹, daß die Leber den umgekehrten Prozeß, die Bildung von Alanin aus Brenztraubensäure (und Ammoniak), zu leisten imstande ist. Da diese Aminosäure-Ketonsäure-Reaktionen allgemein als umkehrbare Prozesse verlaufen, so wird man das auch für den Fall des Alanins gelten lassen.

O. MEYERHOF, LOHMANN und MEIER² fanden, daß die Brenztraubensäure ebenso wie die Milchsäure im durchströmten Kaltblütermuskel (Froschschenkel) und Warmblütermuskel (Zwerchfell), sowie in der Warmblüterleber den Glykogengehalt steigert. Daneben wurde auch Acetaldehydbildung gefunden. STEPP und BEHRENS³ fanden in steril entnommenem Blut einen Abbau von Brenztraubensäure zu Acetaldehyd.

Auch bei vorsichtiger Abwägung aller dieser Versuchsergebnisse muß man es für sehr wahrscheinlich halten, daß das Alanin wie die anderen Aminosäuren zunächst der oxydativen Desaminierung zu Brenztraubensäure unterliegt. Von da ab können — je nach den vorliegenden Bedingungen, von denen vor allem der Zuckerbedarf eine Rolle spielen dürfte — zwei verschiedene Wege eingeschlagen werden: der eine entspricht dem Abbau der anderen Aminosäuren, führt durch Decarboxylierung zum Acetaldehyd und von diesem zur Essigsäure, die dann weiter auf noch nicht sichergestelltem Wege zu CO_2 und H_2O verbrannt ist; vielleicht wird auch ein Teil des Acetaldehyds zu Acetessigsäure synthetisiert, die ebenfalls im normalen Organismus völlig verbrennlich ist. Für RINGERS⁴ Annahme einer Zuckersynthese aus Acetaldehyd liegen nur wenig Anhaltspunkte vor. Auch eine Zuckerbildung aus Essigsäure ist denkbar (s. unten S. 883). Der andere Weg führt durch Reduktion zur Milchsäure⁵; diese kann — wieder je nach Bedarf — zu Zucker synthetisiert oder verbrannt werden. Über die dabei anzunehmenden Wege s. dies. Bd. Intermediärer Stoffwechsel der Kohlehydrate.

Vielleicht gibt es auch noch weitere Wege, z. B. direkte Verwendung von Brenztraubensäure zur Zuckersynthese, Verwendung von Brenztraubensäure zu Acetylierungen (s. oben S. 759). Auch eine Entstehung von Milchsäure aus Alanin über Methylglyoxal (durch Glyoxalasewirkung, s. S. 787 u. 922) ist möglich.

Warum die Brenztraubensäure in den Phlorrhizinversuchen manchmal annähernd quantitativ in Glucose überging, ein andermal nur zu einem kleinen Teil, ist noch nicht genügend geklärt. Einzelne negative Ergebnisse und toxische Wirkungen beruhen offenbar darauf, daß unreine Präparate der (sehr leicht zersetzlichen und polymerisierbaren) Substanz zur Verwendung gekommen sind.

Für die Abbauege des Alanins läßt sich demnach folgendes Schema⁶ aufstellen:

¹ FELLNER, H.: Biochem. Z. **38**, 414 (1912).

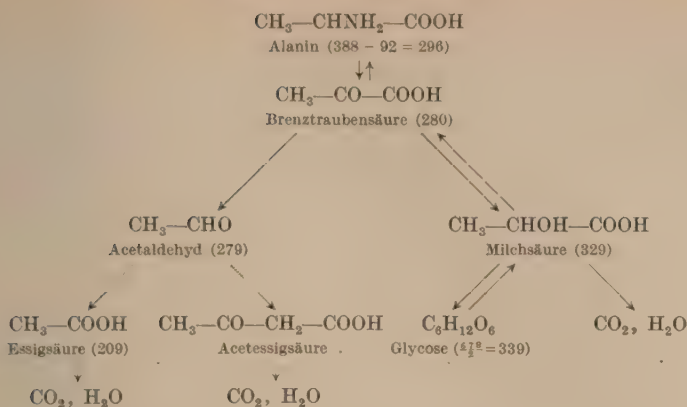
² MEYERHOF, O., K. LOHMANN u. R. MEIER: Biochem. Z. **157**, 459 (1925).

³ STEPP, W. u. B. BEHRENS: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1922**, 155.

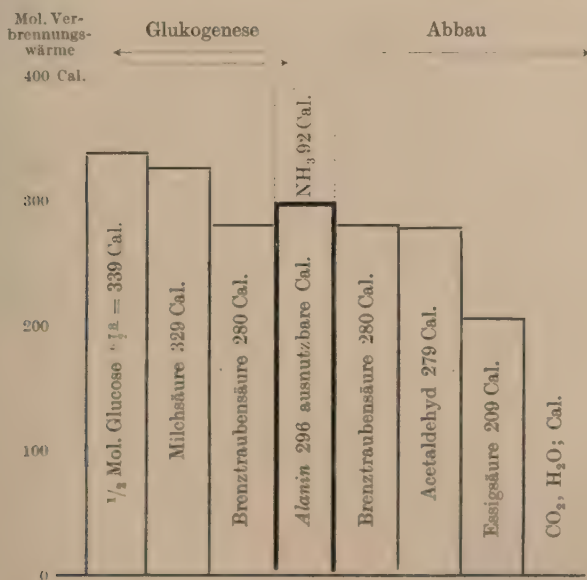
⁴ RINGER u. FRANKEL: J. of biol. Chem. **16**, 563 (1914).

⁵ Der umgekehrte Prozeß Dehydrierung der Milchsäure zu Brenztraubensäure ist neuerdings in zerkleinertem Muskelgewebe nachgewiesen worden (HAHN, FISCHBACH u. HAARMANN: Z. Biol. **88**, 89 [1923]).

⁶ Dieses Schema (und ebenso die folgenden) soll einen vorläufigen Überblick über die wahrscheinlichen Abbauege gewahren. Mehr als ein „Prodromus“ des speziellen Stoffwechsels der Aminosäuren kann derzeit noch nicht gegeben werden.

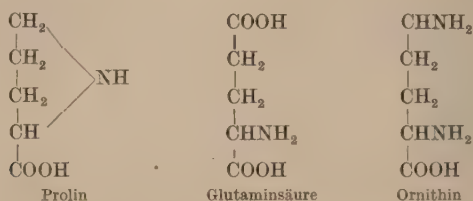


Die eingeklammerten Zahlen bedeuten die Verbrennungswärmen und sollen eine Beurteilung der *thermochemischen* Seite der Prozesse ermöglichen¹. Der Abbau des Alanins über Essigsäure zu CO₂ und H₂O ist selbstverständlich eine stark exothermische Reaktion, bei der die ausnutzbare chemische Energie des Alanins (d. i. die Verbrennungswärme mit Abzug der im unverbrennlichen NH₃ gebundenen Cal.: 388 — 92 = 296) frei werden muß (s. auch oben S. 790). Demgegenüber stellt sich die Gluconeogenie auf dem hier angenommenen Wege als ein vorwiegend endothermischer Prozeß dar, wobei der Hauptenergieverbrauch mit der Reduktion von Brenztraubensäure zu Milchsäure verknüpft ist.



¹ Die intermediär auftretende und dann wieder verschwindende Neutralisationswärme ist dabei unberücksichtigt geblieben.

2. *Bernsteinsäurebildende* (succinacidoplastische) *Untergruppe*. Hier sollen drei Aminosäuren behandelt werden, deren Zusammengehörigkeit DAKIN¹ betont hat, weil ihre Reste wahrscheinlich über Bernsteinsäure zu Milchsäure abgebaut werden und auf diese Weise in Glucose übergehen können. Hierher gehören: Glutaminsäure, Prolin und Ornithin (Arginin). Alle drei enthalten 5 C-Atome, die Ähnlichkeit ihrer Konstitution springt in die Augen:



Glutaminsäure. Wendet man das Abbauschema, das für die einbasischen Aminosäuren als typisch anzunehmen ist (S. 790), auf die Glutaminsäure an, so kommt man durch oxydative Desaminierung und Decarboxylierung über die α -Ketoglutarsäure zur Bernsteinsäure. Abgesehen von dieser theoretischen Erwägung sprechen noch andere Gründe für einen Abbau über die Bernsteinsäure. Diese ist von EINBECK² im Muskelfleisch aufgefunden worden. Da sie mit der Nahrung nicht in größeren Mengen zugeführt wird, so ist eine Entstehung im intermediären Stoffwechsel anzunehmen. MOYLE³ fand eine Zunahme des Bernsteinsäuregehalts im Muskelgewebe beim Stehenlassen unter anaeroben Bedingungen, eine sehr viel stärkere Zunahme (83,4 mg% gegen 15,6 mg%) in einem Versuch, in dem Glutaminsäure und Asparaginsäure zugesetzt worden waren. Man muß annehmen, daß eine von diesen (oder beide) in Bernsteinsäure übergegangen sind. WIELAND und REVEREY⁴ isolierten größere Mengen Bernsteinsäure aus menschlicher Leichengalle (0,5 g aus 1 l); hier ist freilich bakterielle Entstehung nicht ausgeschlossen. Die Bernsteinsäure ist im Organismus leicht und vollständig verbrennlich⁵ — in auffälligem Gegensatz zu ihrer großen Widerstandsfähigkeit gegenüber Oxydationsmitteln (Salpetersäure!) im Reagensglas. Sie erfüllt also die grundsätzliche Forderung, die an Zwischenprodukte gestellt werden muß. Das bildet gleichzeitig die Erklärung, warum die Säure bei der Analyse der Organe nicht in größerer Menge angetroffen wird. Für ihre Entstehung gerade aus Glutaminsäure spricht, daß dieser Ursprung bei der Hefegärung nachgewiesen ist⁶ (sie entsteht hier wahrscheinlich auf dem Wege über die α -Ketoglutarsäure). Ferner ist sowohl von der Glutaminsäure wie von der Bernsteinsäure festgestellt, daß sie Zuckerbildner sind⁷. Dazu kommt der soeben erwähnte Befund MOYLES. Die Dicarbonsäure mit 5 C-Atomen, die Glutarsäure,

¹ DAKIN, J. of biol. Chem. **13**, 513 (1913). — Siehe auch A. J. RINGER, E. M. FRANKEL u. L. JONAS: Ebenda **14**, 539 (1913).

² EINBECK: Hoppe-Seylers Z. **87**, 145 (1913). — Siehe auch ds. Handb. Bd. III, S. 463.

³ MOYLE, M.: Biochemie. J. **18**, 351 (1924).

⁴ WIELAND, H. u. G. REVEREY: Hoppe-Seylers Z. **140**, 186 (1924).

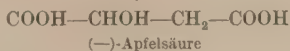
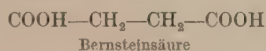
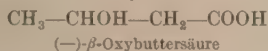
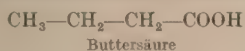
⁵ V. LONGO: Hoppe-Seylers Z. **1**, 213 (1877). — MARFORI: Ann. chim. Farm. **1896**, 193.

⁶ EHRLICH, F.: Biochem. Z. **18**, 391 (1909). — NEUBERG, C. u. RINGER: Ebenda **71**, 226, 237 (1915).

⁷ RINGER u. LUSK: Hoppe-Seylers Z. **66**, 106 (1910). — WARKALLA: Cremers Beitr. Physiol. **1**, 91 (1914). — RINGER, FRANKEL u. JONAS: J. of biol. Chem. **14**, 539 (1913). — CREMER, M.: Berl. klin. Wschr. **50**, 1457 (1913). — NISSEN, J.: Cremers Beitr. Physiol. **2**, 87 (1923).

kommt als Zwischenprodukt beim Glutaminsäureabbau nicht in Frage, da sie keinen Zucker bildet¹.

Das weitere Schicksal der Bernsteinsäure im Körper läßt sich mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit festlegen. BATTELLI und STERN² haben gezeigt, daß sie vom Muskelgewebe und den meisten anderen Geweben höherer Tiere zu Äpfelsäure oxydiert wird, und zwar, wie DAKIN fand, zu (—)-Äpfelsäure. Diese Umwandlung erscheint als eine echte β -Oxydation und ist völlig analog der Bildung von (—)- β -Oxybuttersäure aus Buttersäure (DAKIN):



EINBECK³ hat gefunden, daß bei dieser Oxydation von Bernsteinsäure zu Äpfelsäure Fumarsäure als Zwischenprodukt auftritt. Die Fumarsäurebildung aus Bernsteinsäure ist ein typisches Beispiel einer Dehydrierung im Sinne WIELANDS. Die Dehydrierung erfolgt quantitativ: Äpfelsäurebildung zu 70–75%, während rund 30% als Fumarsäure erscheinen. Nach DAKIN scheinen Fumarsäure und Äpfelsäure untereinander in einem Gleichgewicht zu stehen⁴. Fumarsäure ist ein regulärer Bestandteil des frischen Muskelextraktes. Äpfelsäure wird in relativ großer Menge auch im Hautschweiß der Schafe gefunden. Sowohl die Fumarsäure wie die Äpfelsäure gleichen der Glutaminsäure darin, daß sie im normalen Organismus gut verbrennlich sind⁵ und im Phlorrhizintier Extrazucker liefern⁶.

Das Zuckerbildungsvermögen der Glutaminsäure ist von LUSK⁷ am Phlorrhizin und festgestellt worden. Nach Eingabe von 20 g der Aminosäure fand er ca. 13 g Extrazucker. Daraus berechnet er, daß 3 von den 5 Kohlenstoffatomen der Glutaminsäure in Glucose übergegangen sind. Das Zuckerbildungsvermögen der Bernsteinsäure wurde von RINGER, FRANKEL und JONAS⁸ festgestellt. Aus der Extrazuckermenge nach subcutaner Beibringung läßt sich entnehmen, daß auch hier 3 Kohlenstoffatome in Glucose übergegangen sind. Auch CREMER beobachtete Extrazucker nach Zufuhr von Bernsteinsäure, von Fumarsäure und Äpfelsäure. RINGER, FRANKEL und JONAS⁸ fanden bei Untersuchung der Äpfelsäure Zuckerbildung von der erwarteten Größenordnung. Alle diese Feststellungen stehen untereinander in bestem Einklang.

Über den Weg, der bei der Umbildung von Äpfelsäure zu Traubenzucker eingeschlagen wird, ist nichts Sicheres bekannt. DAKIN⁸ hat die Hypothese aufgestellt, daß die (—)-Äpfelsäure durch CO_2 -Abspaltung in d-Milchsäure übergeht, deren Zuckerbildungsvermögen feststeht. Er weist darauf hin, daß (—)-Äpfelsäure und d-Milchsäure sterisch zusammengehören. H. MÜLLER⁹ hat unter SPIROS

¹ BAER, J. u. L. BLUM: Beitr. chem. Phys. u. Path. **10**, 80 (1907).

² BATTELLI u. STERN: Arch. exper. Path. **31**, 413 (1895). — Biochem. Z. **30**, 172 (1910).

Siehe auch THUNBERG: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **22**, 430 (1909); **24**, 23 (1910). — CLUTTERBUCK: Biochem. J. **21**, 512 (1927).

³ EINBECK: Hoppe-Seylers Z. **90**, 301 (1914); **95**, 296 (1919).

⁴ DAKIN, H. D.: J. of biol. Chem. **52**, 183 (1922). Siehe auch CLUTTERBUCK: Zitiert unter ².

⁵ BATTELLI u. STERN: Biochem. Z. **31**, 478 (1911). — OHTA: Ebenda **44**, 481 (1912).

⁶ RINGER, FRANKEL u. JONAS: J. of biol. Chem. **14**, 539 (1913). — CREMER, M.: Berl. klin. Wschr. **50**, 1457 (1913).

⁷ LUSK, G.: Amer. J. Physiol. **22**, 174 (1908). — RINGER, A. J. u. G. LUSK: Hoppe-Seylers Z. **66**, 106 (1910). — WARKALLA: Cremer's Beitr. Physiol. **1**, 91 (1914).

⁸ DAKIN, H. D.: Oxidations u. Reductions, S. 61 (1922).

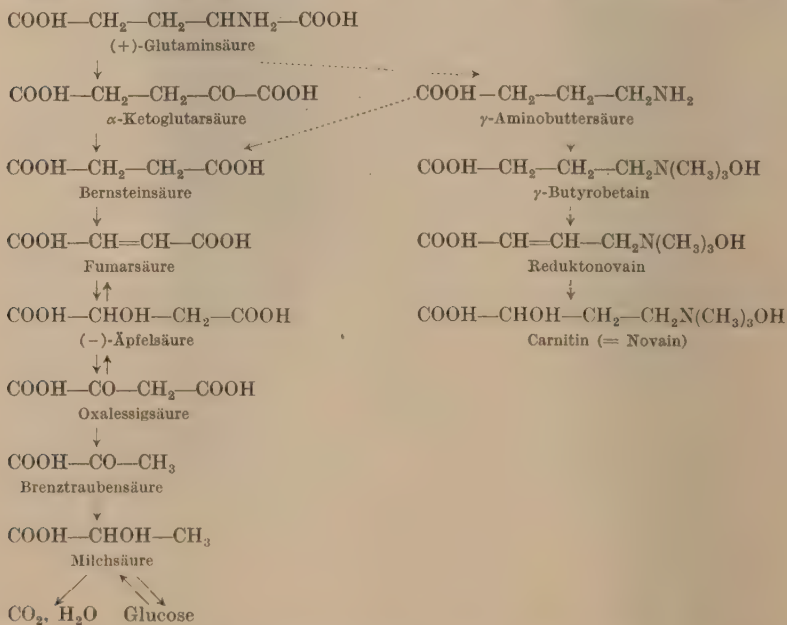
⁹ MÜLLER, H.: Helvet. chim. Acta **5**, 163 (1922).

Leitung nachgewiesen, daß Fumarsäure durch gärende Hefe ebenfalls in Milchsäure verwandelt wird. Er scheint an einen direkten Übergang der Fumarsäure in Milchsäure (ohne die Zwischenstufe der Äpfelsäure) zu denken.

WIELAND¹ hält einen Übergang der Äpfelsäure über Oxalessigsäure² in Brenztraubensäure für wahrscheinlich. Die zweite Phase dieses Prozesses, der Abbau der Oxalessigsäure zu Brenztraubensäure, wurde von ihm durch Versuche an Rinderleberbrei nachgewiesen. Zu demselben Ergebnis führten Untersuchungen von HAHN und HAARMANN¹. Die Umbildung von Brenztraubensäure zu Zucker wurde S. 831 besprochen. (Formeln s. unten.)

BAER und BLUM haben auf die Möglichkeit eines Überganges der Äpfelsäure in Malonsäure hingewiesen. Da diese aber kein so ausgesprochener Zuckerbildner ist, so rückt diese Deutung in den Hintergrund.

Anhangsweise seien noch eine Reihe von N-haltigen Produkten erwähnt, die im Organismus offenbar auf einem Nebenwege aus der Glutaminsäure hervorgehen. Die γ -Aminobuttersäure, die durch Decarboxylierung aus der Glutaminsäure entstehen kann, ist im Tierkörper bisher noch niemals beobachtet worden³ (s. auch Amine S. 926); dagegen wurde ihr Betain, das γ -Butyrobetain von TAKEDA⁴, aus dem Harn P-vergifteter Hunde isoliert, von REINWEIN und THIELMANN⁴ auch im Urin von Kranken mit perniziöser Anämie aufgefunden. Von ihm leitet sich vermutlich (durch Dehydrierung) das Reduktonovain ab, eine ungesättigte Verbindung, die von KUTSCHER aus normalem Frauenharn isoliert wurde; aus diesem (durch Wassereintritt) das Carnitin (= Novain = α -Oxy- γ -butyrobetain). Dieses



¹ WIELAND, H. u. A. WINGLER: Ann. Chem. **436**, 229 (1924). — HAHN, A. u. HAARMANN: Z. Biol. **87**, 465 (1928); **88**, 91 (1928).

² Den umgekehrten Prozeß, Reduktion von Oxalessigsäure zu Äpfelsäure, hat P. MAYER im Kaninchenmuskel beobachtet (Biochem. Z. **156**, 300 [1925]).

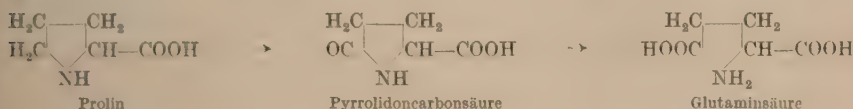
³ Sofern sie entsteht, wird sie wahrscheinlich ebenfalls größtenteils zu Bernsteinsäure abgebaut; damit stünde im Einklang, daß sie sich beim Phlorrhizintier als Zuckerbildner erwiesen hat (CORLEY: J. of biol. Chem. **70**, 99 (1926)).

⁴ TAKEDA, K.: Pflügers Arch. **133**, 365 (1910). — REINWEIN, H. u. F. THIELEMANN: Arch. exper. Path. **103**, 115 (1924).

findet sich in der frischen Muskulatur¹ (Rind, Pferd, Schaf, Mensch) in einer Menge von 29 bis 190 mg %. (Über die Möglichkeit einer Bildung von Glykokoll aus Glutaminsäure siehe oben S. 765.)

Für den Abbau der Glutaminsäure im Organismus kann man demnach ein ziemlich ausführliches Schema aufstellen. Schema siehe vorherige Seite. (Die Nebenwege sind durch gestrichelte Pfeile bezeichnet.)

Das *Prolin* (= α -Pyrrolidincarbonsäure) hat chemisch und offenbar auch biologisch sehr nahe Beziehungen zur Glutaminsäure. Durch Erhitzen von Glutaminsäure auf 180–190° entsteht unter Wasseraustritt und Ringschluß Pyrrolidincarbonsäure, aus deren Äthylester Prolin dargestellt werden kann. Im Phlorrhizintier lieferte Prolin Glucose in ähnlicher Ausbeute wie die Glutaminsäure². RINGER, FRANKEL und JONAS³ nehmen deshalb an, daß das Prolin ebenfalls über Bernsteinsäure abgebaut wird. Die einfachste Vorstellung wäre die, daß Prolin zunächst zu Pyrrolidincarbonsäure oxydiert würde; dieses würde bei hydrolytischer Aufspaltung des Ringes direkt in Glutaminsäure übergehen, die nach dem oben gegebenen Schema abgebaut würde. Die Verbrennlichkeit der Pyrrolidincarbonsäure im Tierkörper³ stimmt mit dieser Deutung gut überein.



Das *Arginin* liefert im Körper des phlorrhizinvergifteten Hundes nach DAKIN⁴ ebenfalls Glucose; unter Zugrundelegung der Argininformel wird man mit DAKIN annehmen müssen, daß der Zucker aus dem *Ornithin*anteil des Arginins entsteht. Die Abspaltung des Ornithins im Körper ist bei dem Vorhandensein der kräftig wirkenden Arginase (s. S. 809) leicht verständlich und wird auch durch das Vorkommen der Ornithinpaarung beim Vogel (s. oben S. 734) bewiesen. Das Ornithin hat sich auch als Zuckerbildner erwiesen. RINGER, FRANKEL und JONAS haben auch für den Fall des Ornithins die Vermutung geäußert, daß die Zuckerbildung analog wie bei der Glutaminsäure über die Bernsteinsäure erfolgt, und zweifellos steht diese Annahme mit den allgemeinen Abbauregeln, soweit sie bisher bekannt sind, in bester Übereinstimmung. (Formeln s. S. 839.)

Eine Acetonkörperbildung aus Arginin, wie sie BORCHARDT und LANGE vermutet hatten, hat sich in der überlebenden Leber nicht nachweisen lassen⁵. Das ist bei einem Abbau über die Bernsteinsäure auch nicht anders zu erwarten.

Es läßt sich zunächst nicht mit voller Sicherheit behaupten, daß der für die Monoaminosäuren typische Abbau: zuerst Desaminierung und dann erst die Decarboxylierung, auch für die Diaminosäuren Ornithin und Lysin zutrifft. Es wäre denkbar, daß bei diesen Basen die Abspaltung der Carboxylgruppe leichter gelingt und deshalb auch der Desaminierung vorausgeht. Dabei würde aus dem Ornithin (resp. aus dem Arginin) das *Putrescin* = Tetramethylen-diamin entstehen. In manchen Fällen von Cystinurie tritt dieses Diamin, manchmal gemeinsam mit dem nächst höheren Diamin, dem Cadaverin, im Harn auf,

¹ ENGELAND, R. u. W. BIEHLER: Hoppe-Seylers Z. **123**, 290 (1922). Weitere Literatur s. ds. Handb. **8**, 457 (1925).

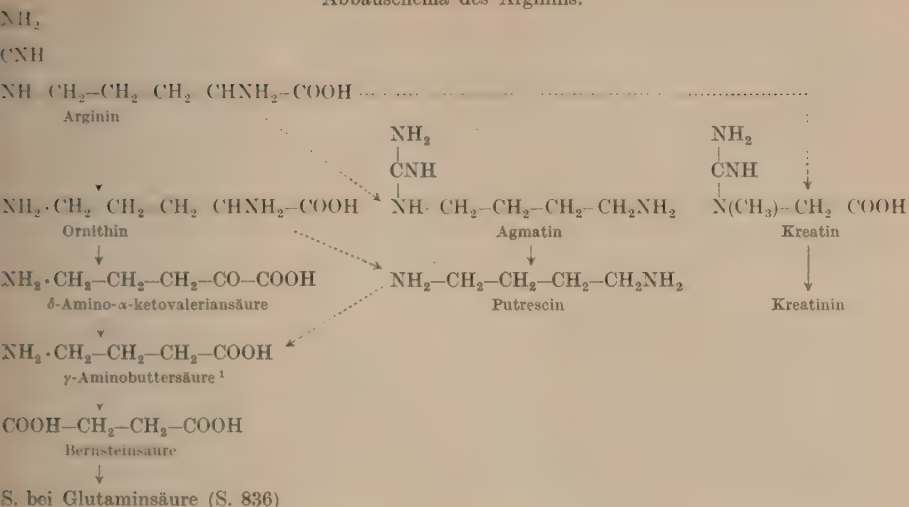
² DAKIN: J. of biol. Chem. **13**, 513 (1913). RINGER, A. J., E. M. FRANKEL u. L. JONAS: Ebenda **14**, 539 (1913).

³ ABDERHALDEN, E. u. R. HANSLIAN: Hoppe-Seylers Z. **81**, 228 (1912).

⁴ DAKIN: J. of biol. Chem. **14**, 321 (1913).

⁵ BORCHARDT, L. u. F. LANGE: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **9**, 116 (1907). BAKIN, H. D.: J. of biol. Chem. **14**, 321 (1913).

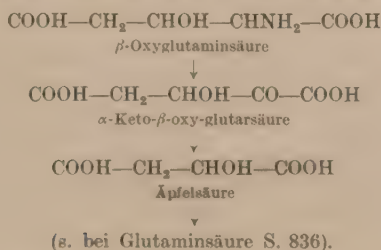
Abbauschema des Arginins.



3. Der bernsteinsäurebildenden Gruppe sehr nahe stehen drei weitere Aminosäuren: die *Asparaginsäure*, *Oxyglutaminsäure* und das *Oxyprolin*. Wie im folgenden dargelegt werden soll, bilden sie im Organismus zwar keine Bernsteinsäure, aber sie gehen wahrscheinlich wie die Aminosäuren der vorigen Gruppe über Äpfelsäure oder Oxalessigsäure in Milchsäure und weiter in Zucker über.

Die β -*Oxyglutaminsäure* lieferte DAKIN² bei einem phlorrhizindiabetischen Hunde 50–60% ihres Gewichtes an „Extraglucose“, was wieder dem Übergang von 3 Kohlenstoffatomen in Zucker entspricht. Man darf daher annehmen, daß sie durch oxydative Desaminierung und Decarboxylierung in Äpfelsäure übergeht, die weiter zu Milchsäure abgebaut wird.

Über die Frage eines Überganges in Glykokoll s. S. 765.



Beim *Oxyprolin* (Formel s. Bd. 8, S. 232), dessen Verhalten experimentell noch nicht untersucht worden ist, wird man nach Analogie einen Weg *Oxyprolin* $\rightarrow$ *Oxypyrrolidoncarbonsäure* $\rightarrow$ *Oxyglutaminsäure* $\rightarrow$ Äpfelsäure usw. vermuten dürfen.

¹ γ -Aminobuttersäure ist ein Zuckerbildner (CORLEY: Zitiert S. 836).

² DAKIN, H. D.: J. of biol. Chem. **13**, 398 (1919).

Daß die *Asparaginsäure*¹, wie auch ihr Amid, das Asparagin², ein Zuckerbildner ist, wurde von verschiedenen Seiten festgestellt. Die Menge der Extraglucose entsprach meist dem Übergang von 3 Kohlenstoffatomen in Zucker. Zweifelhaft ist jedoch der Weg, der zur Glucose führt.

Nach dem typischen Desaminierungsschema ist zunächst Bildung von Oxalessigsäure (α -Ketobernsteinsäure) zu erwarten, die schon nach ihren Beziehungen zur Glutaminsäure (s. S. 836), Bernsteinsäure und Äpfelsäure sicher zu den zuckerbildenden Stoffen zu rechnen ist. (G. AHLGREN³ nimmt für die Asparaginsäure eine hydrolytische Desaminierung zu Äpfelsäure an. Er stützt sich dabei auf den Befund, daß Asparaginsäure mit dem System Froschmuskulatur—Methylenblau keine vollständige Entfärbung gibt wie die Oxalessigsäure, sondern daß sich ein Gleichgewichtszustand herstellt, wie bei Anwendung von Äpfelsäure oder Fumarsäure. Ein direkter Nachweis primärer Äpfelsäurebildung wurde nicht erbracht.) Die Frage ist, wie die Umwandlung der Asparaginsäure in Zucker stattfindet. Läßt man der Desaminierung nach dem Schema der einbasischen Aminosäuren die Decarboxylierung der benachbarten COOH-Gruppe folgen, so käme man zur Malonsäure (resp. ihrem Halbaldehyd). Die Malonsäure ist im normalen Organismus nach POHL gut verbrennlich, bewirkt keine Steigerung der Acetonkörper, ist jedoch ein etwas zweifelhafter Zuckerbildner. RINGER, FRANKEL und JONAS⁴ sowie CREMER⁵ haben mit ihr bei Phlorrhizinhunden nur relativ geringe Mengen Extrazucker erzeugen können. Deshalb ist es viel wahrscheinlicher, daß die Decarboxylierung hier an der anderen COOH-Gruppe statthat, wobei Brenztraubensäure entsteht, die weiter zu Milchsäure und Zucker umgewandelt werden kann. WIELAND und WINGLER haben, wie bereits erwähnt, den Übergang von Oxalessigsäure in Brenztraubensäure in der zerhackten Rinderleber tatsächlich nachweisen können (s. oben S. 836).

Möglicherweise setzt auch eine Reduktion der Oxalessigsäure zu Äpfelsäure ein, die auch als Zuckerbildner bekannt ist (s. oben S. 835). P. MAYER⁵ hat diesen Prozeß bei Zusatz von Oxalessigsäure zu Muskelbrei von Kaninchen nachweisen können.

Eine alte Angabe von RUDSKI⁶ besagt, daß nach Fütterung von Asparaginsäure bei Kaninchen im Harn Bernsteinsäure auftritt. MAGNUS-LEVY⁶ hat einem Hunde asparaginsaures Na in die Blutbahn injiziert; 5 Minuten später wurde in der Leber keine Asparaginsäure mehr gefunden, aber Bernsteinsäure in beträchtlicher Menge. Die Möglichkeit, daß primär gebildete Oxalessigsäure bis zur Bernsteinsäure reduziert wird, ist nicht ganz von der Hand zu weisen, da auch sonst Reduktion der CO-Gruppe bis zur CH₂-Gruppe vorkommt, z. B. bei der Benzoylpropionsäure (s. dieser Band „Interm. Stoffwechsel der körperfremden Substanzen“). In diesem Fall wäre die Asparaginsäure in die succinacidoplastische Gruppe einzureihen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß zwischen all diesen zweibasischen Säuren mit 4 C-Atomen — Bernsteinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Oxalessigsäure — Gleichgewichtszustände bestehen, die Verschiebungen in verschiedenen Richtungen gestatten.

¹ RINGER, A. J. u. G. LUSK: Hoppe-Seylers Z. **66**, 106 (1910). — LANGE: Cremers Beitr. Physiol. **2**, 47 (1922).

² NEBELTHAU, E.: Münch. med. Wschr. **49**, 917 (1902). — KNOPF: Arch. exper. Path. **49**, 123 (1903). — EMBDEN, G. u. SALOMON: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **6**, 63 (1904). — NITSCHKE: Beitr. Physiol. **1**, 53 (1914).

³ G. AHLGREN: C. r. Soc. Biol. **90**, 1187 (1924).

⁴ RINGER, A. J., E. M. FRANKEL u. L. JONAS: J. of biol. Chem. **14**, 539 (1913). — CREMER, M.: Berl. klin. Wschr. **50**, 1457 (1913).

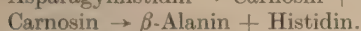
⁵ MAYER, P.: Biochem. Z. **156**, 300 (1925).

⁶ RUDSKI: Petersb. med. Wschr. **1876**, Nr 29. — HILGER: Ann. Chem. u. Pharm. **171**, 280. — MAGNUS-LEVY, A.: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **2**, 289 (1902).

Weniger Wahrscheinlichkeit besitzt eine Vermutung von RINGER und LUSK¹, daß durch hydrolytische Desaminierung und folgende CO₂-Abspaltung Hydrakrylsäure entsteht, die weiter in Zucker übergehen soll.

DAKIN² spricht den Gedanken aus, daß die Asparaginsäure durch Abspaltung der einen COOH-Gruppe über Alanin abgebaut werden könnte.

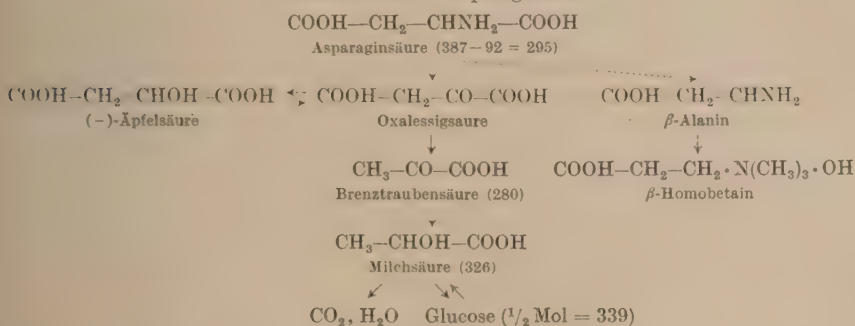
Ähnlich wie bei der Glutaminsäure gibt es auch bei der Asparaginsäure einen Nebenweg der primären Decarboxylierung, und zwar Abspaltung der dem α -Kohlenstoff benachbarten COOH-Gruppe. Sie führt zum β -Alanin, das im Fleischextrakt aufgefunden wurde³; neben ihm auch sein Betain, das β -Homobetain⁴. Die Tatsache, daß im Fleischextrakt auch ein Dipeptid des β -Alanins, das Carnosin (β -Alanylhistidin) vorkommt, macht es allerdings wahrscheinlich, daß die Decarboxylierung des Asparaginsäurekomplexes schon im Peptidstadium eingetreten ist. Die genannten Substanzen wären dann von einem Asparagylhistidin abzuleiten:



Es mag sein, daß gerade die Peptidbindung der einen COOH-Gruppe die Abspaltbarkeit der anderen begünstigt. S. S. 926.

Über das weitere Schicksal des β -Alanins ist bekannt, daß es kein Zuckerbildner ist⁵. Das spricht auch dafür, daß es nicht auf dem normalen Hauptabbauweg liegt.

Abbauschema der Asparaginsäure:



Die beigelegten Verbrennungswärmen zeigen, daß der Abbau bis zur Brenztraubensäure mit geringer positiver Wärmetönung einhergeht. Die Zuckerbildung aus dieser ist eine stark endothermische Reaktion (s. oben S. 833).

4. Als eine weitere Gruppe von zuckerbildenden Aminosäuren kann man das *nor-Leucin* und die *Aminobuttersäure* zusammenfassen, denen vielleicht auch das *Valin* anzugliedern ist. Es bestehen Gründe, bei diesen Bausteinen einen Weg über die *Propionsäure* — und von dieser vielleicht über die *Milchsäure* — anzunehmen.

Die erst spät unter den Eiweißspaltungsprodukten aufgefundenene *Aminobuttersäure* ergab bei der Prüfung am Phlorrhizintier eine beträchtliche Bildung

¹ RINGER u. LUSK: Zitiert auf S. 840.

² DAKIN: J. of biol. Chem. **14**, 321 (1913).

³ ENGELAND: Z. Unters. Nahrungsmitt. usw. **16**, 658 (1908). — MICKO: Hoppe-Seylers Z. **56**, 180 (1908).

⁴ ENGELAND, R.: Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 2457 (1909).

⁵ BAUER, W.: Inaug.-Dissert. Berlin 1920.

von Extrazucker¹. Die Anwendung der Regeln des typischen Abbaues würde bei ihr über die Ketobuttersäure zur Propionsäure führen. Da diese sich ebenfalls als Zuckerbildner erwiesen hat², so ergibt sich kein Einwand gegen diese Vorstellung. Auf welchem Wege die Propionsäure Zucker bildet, ist unbekannt. BLUM und WORINGER³ haben mitgeteilt, daß Hunde nach Zufuhr von Propionsäure Milchsäure ausscheiden und haben einen direkten Übergang, also eine Oxydation der Propionsäure, angenommen. F. KNOOP und H. JOST³ konnten die Tatsache selbst zwar bestätigen. Da aber die Menge der Milchsäure im Blut keinen Anstieg zeigte, und auch andere entferntstehende Substanzen zu Milchsäureausscheidung führen können, hält KNOOP eine direkte Umwandlung der Propionsäure zu Milchsäure nicht für erwiesen und denkt an eine Beeinflussung der Niere, die sie für Milchsäure durchlässig mache. Oxydation einer Fettsäure in α -Stellung ist bisher im Organismus niemals nachgewiesen worden. Ausgeschlossen ist damit die Möglichkeit einer direkten Umwandlung natürlich nicht.

Ganz ähnlich wie das Schicksal der Aminobuttersäure kann das des zweithöheren Homologens, des *nor-Leucins*, gedeutet werden. Durch oxydative Desaminierung und Decarboxylierung entsteht offenbar *n*-Valeriansäure. Diese ist beim Phlorrhizintier Zuckerbildner⁴. Nach der KNOOPSchen Regel, des Fettsäureabbaues, muß sie zu Propionsäure abgebaut werden, die, wie erwähnt, ebenfalls Zucker liefert.

Das Verhalten des natürlichen *Valins*, das bekanntlich eine Isoverbindung ist, ist noch nicht zufriedenstellend aufgeklärt. Nach dem typischen Schema müßte es in Isobuttersäure übergehen. Diese liefert nach RINGER, JONAS und FRANKEL Extraglucose, was — nach den Regeln für den Abbau von verzweigten Ketten (s. S. 776) — durch Übergang in Propionsäure (oder auch in Milchsäure) leicht erklärlich wäre. Nun hat aber merkwürdigerweise das (+ -)-Valin selbst beim Phlorrhizintier (und auch bei der Leberdurchblutung) *keinen* Traubenzucker geliefert⁵. Diese Unstimmigkeit muß durch Wiederholung des Experiments, und zwar mit natürlichem (+)-Valin, noch aufgeklärt werden. Vielleicht handelte es sich um eine zufällige Störung des Versuchs. Festgestellt ist das Fehlen einer Acetonkörpervermehrung nach Valinzufuhr sowohl beim Phlorrhizindiabetes⁶ wie auch in der durchströmten Hundeleber⁷.

6. *Serin und Cystein*. (+ -)-*Serin* bildet nach DAKIN⁵ beim Phlorrhizinhund Extrazucker. Nach dem einzigen vorliegenden Versuch wäre auf einen quantitativen Übergang der 3-Kohlenstoffkette in Glucose zu schließen. Dem negativ ausgefallenen Versuch BARRENSCHEENS⁵ an der durchbluteten Hundeleber kann keine ausschlaggebende Bedeutung zuerkannt werden, da bei derselben Versuchsanordnung auch Alanin keinen Zucker lieferte (s. oben S. 830).

Die Deutung des quantitativen Überganges in Zucker stößt auf Schwierigkeiten, da eine Reduktion der COOH-Gruppe angenommen werden muß, die nicht wie bei der Milchsäure durch einfache fermentative Umlagerung erklärt werden

¹ NISSEN, J.: Beitr. Physiol. **2**, 87 (1923).

² RINGER, S. J.: J. of biol. Chem. **12**, 511 (1912). · SEUFFERT, R. W. u. E. BARTSCH: Beitr. Physiol. **2**, 43 (1922).

³ BLUM, L. u. WORINGER: Bull. Soc. de Chim. biol. **2**, 88 (1920). — KNOOP, F. u. H. JOST: Hoppe-Seylers Z. **130**, 338 (1923). · KNOOP, F.: Klin. Wschr. **4**, 433 (1925).

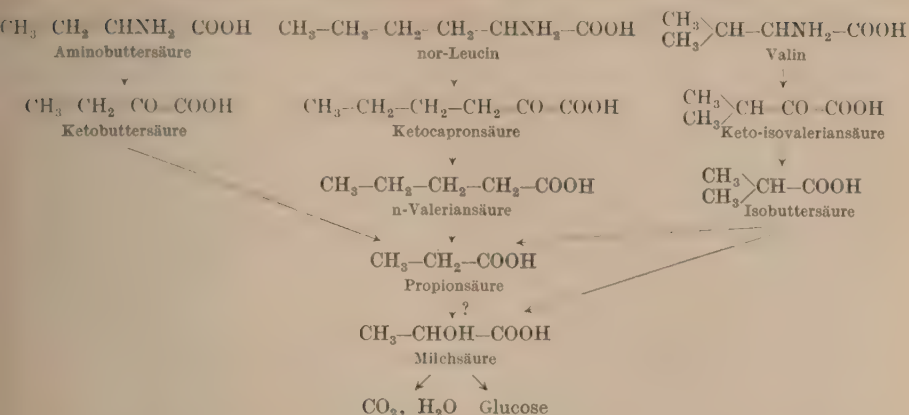
⁴ RINGER, A. J.: J. of biol. Chem. **14**, 43 (1913). · Siehe auch HÖCKENDORF: Biochem. Z. **23**, 281 (1910).

⁵ DAKIN: J. of biol. Chem. **14**, 321 (1914). · BARRENSCHEEN: Biochem. Z. **58**, 299 (1913).

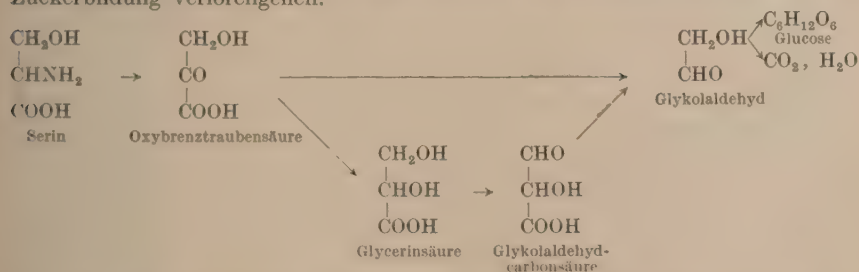
⁶ BAER, J. u. L. BLUM: Arch. exper. Path. **55**, 89 (1906).

⁷ EMBDEN, G., H. SALOMON u. F. SCHMIDT: Hofmeisters Beitr. **8**, 9 (1906).

Abbauschema von Aminobuttersäure, nor-Leucin und Valin:



kann. Über den Weg der Zuckerbildung aus Serin kann man nur Vermutungen äußern. Bei typischer oxydativer Desaminierung müßte es in Oxybrenztraubensäure übergehen; aus dieser könnte durch Decarboxylierung Glykolaldehyd entstehen, der einfachste Zucker, der sich beim Phlorrhizintier und in der isolierten Leber als Glucosebildner erwiesen hat^{1,2}. Als Nebenweg käme auch Reduktion der Oxybrenztraubensäure zu Glycerinsäure in Betracht, die nach PARNAS und BAER² über Glykolaldehydecarbonsäure und Glykolaldehyd in Glucose übergeht (auch nach RINGER und LUSK ist sie ein Zuckerbildner). Aber auf diesen beiden Wegen würde ein Drittel des Kohlenstoffgehaltes für die Zuckerbildung verlorengehen.



Bei der Zuckerbildung käme auch ein Weg über Brenztraubensäure in Betracht: oben S. 788 wurde dargelegt, wie nach M. BERGMANN'S Ausführungen aus serinhaltigen *Peptiden* durch Umwandlung in Diketopiperazine und deren hydrolytische Aufspaltung Brenztraubensäure entstehen kann.

Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, ob die Glucosebildung aus Serin wirklich eine quantitative ist.

Über einen möglichen Übergang von Serin in Glykokoll s. oben.

L-Cystein (und *Cystin*) haben sich im Phlorrhizinversuch ebenfalls als Glucosebildner herausgestellt. Von den beiden Versuchen DAKIN'S³ wurde wenigstens der

¹ BARRENSCHEEN, zitiert auf S. 842.

² PARNAS u. J. BAER: Biochem. Z. **41**, 386 (1912). — SANBORN, W. D. u. R. T. WOODYATT: J. of biol. Chem. **17**, 521 (1914).

³ DAKIN: Zitiert auf S. 842.

eine einer quantitativen Umwandlung des Kohlenstoffbestandes in Glucose entsprechen. Es ergeben sich ähnliche Überlegungen wie bei dem nahe verwandten Serin. Der Abbau des Cysteins resp. Cystins bedarf wegen des S-Gehalts einer besonderen Besprechung (s. S. 894).

7. Auch das *Glykokoll* ist ein Zuckerbildner¹, trotzdem es nur zwei Kohlenstoffatome enthält (von allen anderen glykoplastischen Aminosäuren scheinen immer 3 C-Atome in Zucker überzugehen). Nach den Versuchen von RINGER und LUSK¹ ist ein quantitativer Übergang in Glucose anzunehmen. Die Erklärung bietet ähnliche Schwierigkeiten wie beim Serin, da hier ebenfalls eine Reduktion der COOH-Gruppe mit unterlaufen müßte. In einigen Versuchen CREMERS¹ (resp. seiner Schüler BERGER und PAPE) war die Glucosebildung etwas geringer, entsprach nur dem Übergang von drei Vierteln des Kohlenstoffgehaltes in Zucker.

Näheres über den Weg der Zuckerbildung aus Glykokoll ist nicht bekannt, wie denn überhaupt die Kenntnisse über den intermediären Stoffwechsel um so dürftiger und unsicherer werden, je einfacher der Bau der Substanzen und je kürzer die Ketten sind. *Glyoxylsäure*, die man aus Analogiegründen als Produkt oxydativer NH₂-Abspaltung annehmen könnte, ist eine toxisch wirkende Substanz; danach ist es nicht wahrscheinlich, daß sie im normalen Zwischenstoffwechsel in größerer Menge auftritt. Die Angaben über ihr Vorkommen im Urin, z. B. bei Schwangerschaft, sind sehr zweifelhaft². *Glykolsäure*, die auch als Zwischenprodukt in Betracht kommen könnte, hat sich in den Versuchen von PARNAS und BAER³, BERWIG und GREENWALD nicht als zuckerbildend erwiesen. Auch die Ameisensäure ist nicht glykoplastisch und kommt deshalb als intermediäres Produkt nicht in Betracht. Bei der katalytischen Autoxydation mit Fe-haltiger Kohle in vitro tritt nach WIELAND und BERGEL⁴ *Formaldehyd* auf. Dieser, in der Pflanze als wichtige Vorstufe bei der Kohlehydratsynthese bekannt, soll nach GRUBE⁵ in der durchströmten Schildkrötenleber ebenfalls in Zucker (Glykogen) übergehen, doch hat dieses Versuchsergebnis Widerspruch erfahren.

Daß Glykokoll bei Gegenwart von Benzoesäure und ähnlichen unverbrennlichen cyclischen Säuren im Organismus zur Synthese von *Hippursäure* verwendet wird, wurde oben (S. 764) besprochen.

Faßt man die Ergebnisse der Untersuchungen über Glykoneogenese zusammen, so ist zunächst das Hypothetische aller Schlußfolgerungen, insbesondere der quantitativen, zu betonen (s. oben S. 826). Immerhin erlaubt das derzeit vorliegende Material, ein vorläufiges, im wesentlichen wohl zutreffendes Bild von den Wegen der Zuckerbildung aus den Aminosäuren zu entwerfen (s. das nachfolgende Abbauschema). Danach bilden die glucoplastischen Aminosäuren eine zahlreiche, gut abgrenzbare biologische Gruppe, deren Glieder fast durchweg der aliphatischen Reihe angehören (Ausnahmen: Prolin, Oxyprolin). Von den

¹ EMBEDEN, G. u. H. SALOMON: Hofmeisters Beitr. **6**, 63 (1904). — RINGER, A. J. u. G. LUSK: Hoppe-Seylers Z. **66**, 106 (1910). — BERGER, W.: Inaug.-Dissert. Berlin 1915. PAPE, W.: Ebenda Berlin 1915. — CREMER, M.: Med. Klin. **8**, 2050 (1912). — RINGER, A. J.: J. of biol. Chem. **14**, 43 (1913).

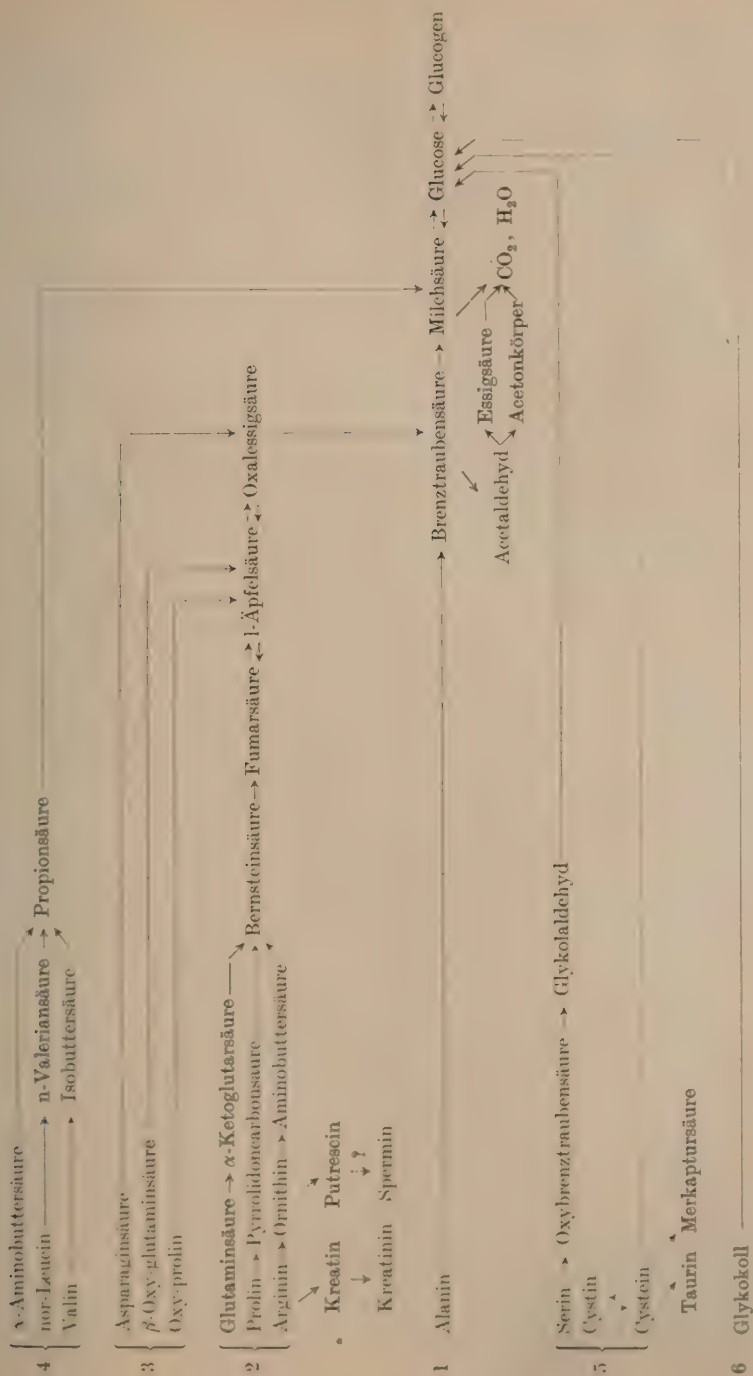
² EPPINGER, H.: Hofmeisters Beitr. **6**, 492 (1905). — INADA: Ebenda **7**, 474 (1905). — HOFBAUER: Hoppe-Seylers Z. **52**, 425 (1907).

³ PARNAS, J. u. J. BAER: Biochem. Z. **41**, 386 (1912). — BERWIG, E.: Inaug.-Dissert. Berlin 1916. — GREENWALD, J.: J. of biol. Chem. **35**, 461 (1918).

⁴ WIELAND, H. u. F. BERGEL: Ann. Chemie **438**, 196 (1914).

⁵ GRUBE, K.: Pflügers Arch. **121**, 636 (1908); **139**, 428 (1911). — SCHÖNDORFF u. K. GRUBE: Ebenda **138**, 525 (1911).

Abbau der glucoplastischen Aminosäuren.



meisten dieser Aminosäuren scheinen 3 C-Atome in Zucker überzugehen, von keiner mehr. Je nach dem Weg der Zuckerbildung lassen sich mehrere biologische Untergruppen unterscheiden. Bei den meisten dürfte Milchsäure als Zwischenprodukt auftreten (lactacidoplastische Untergruppen 1, 2, 3, 4). Beim Alanin findet die Milchsäurebildung offenbar besonders leicht und auf fast direktem Wege statt. Bei anderen werden die Stufen der Bernsteinsäure und weiter der Äpfelsäure durchlaufen (succinacidoplastische Gruppe 2); bei anderen scheint die Äpfelsäure resp. die ihr nahestehende Oxalessigsäure direkt (ohne Bernsteinsäure als Zwischenprodukt) gebildet zu werden (Gruppe 3). Die Aminosäuren der Gruppe 4 dürften über Propionsäure und Milchsäure (?) in Zucker verwandelt werden; die der Gruppen 5 und 6 bilden wahrscheinlich Zucker, ohne daß Milchsäure intermediär auftritt (?).

Eine *energetische* Betrachtung dieser Vorgänge im einzelnen ist derzeit deshalb noch nicht möglich, weil die Verbrennungswärmen vieler hierher gehöriger Substanzen noch nicht ermittelt sind. Im ganzen ist der Prozeß der Zuckerneubildung aus Aminosäuren zweifellos ein endothermischer Vorgang, der der Energiezufuhr bedarf (s. die Beispiele des Alanins und der Asparaginsäure S. 833 und 841). Daß diese Energie durch die vollständige Verbrennung anderer Moleküle der Aminosäure geliefert wird, kann bei dem unter Umständen annähernd quantitativen Übergang des C-Skeletts in Glucose nicht angenommen werden; sie muß aus anderen Quellen stammen. Es ist wahrscheinlich, daß diese energieliefernden Prozesse mit der sog. „spezifisch-dynamischen Wirkung“ der Eiweißkörper in Zusammenhang stehen¹.

Ort der Zuckerbildung aus Eiweiß resp. aus Aminosäuren. Alle bekannten Tatsachen sprechen dafür, daß diese Vorgänge wenn nicht ausschließlich, so doch vorzugsweise in der Leber erfolgen.

Eine ganze Reihe von *Einzelphasen*, die bei der Zuckerbildung aus Aminosäuren durchlaufen werden, sind in der isolierten Leber direkt nachgewiesen worden, so die Desaminierung (s. S. 793), die Bildung von Milchsäure aus Alanin, von Glucose aus Milchsäure (S. 829), der Übergang von Oxalessigsäure in Brenztraubensäure, von Brenztraubensäure in Milchsäure (S. 831). Bemerkenswert ist allerdings, daß der direkte Nachweis des Überganges einer zugesetzten Aminosäure in Zucker in der isolierten Leber bisher noch nicht gelungen ist (GRUBE, PARNAS und BAER, BARRENSCHEEN, Literatur s. oben); nicht einmal beim Alanin, bei dem doch alle Teilphasen nachweisbar sind (S. 830).

Noch überzeugender für die große Bedeutung der Leber bei der Glucoseogenese aus Eiweiß sind die Beobachtungen, die bei *Leberausschaltungen* gemacht worden sind. FISCHLER² hat bei Eck-Fistel-Hunden unter dem kombinier-

¹ Auf die verwickelte Frage des Zustandekommens der „spezifisch-dynamischen Wirkung“ der Eiweißkörper kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Fast alle Autoren stimmen jetzt darin überein, daß sie auf Umsetzungen im intermediären Stoffwechsel zurückzuführen ist; nach GRAFE auf die Wirkung der abgespaltenen NH_2 -Gruppe; nach RUBNER auf die Verbrennung desjenigen Teiles des N-haltigen Restes, der nicht in Zucker umgewandelt wird. Nach LUSK kommt die spezifisch-dynamische Wirkung nur bestimmten Bausteinen zu, vor allem dem Glykokoll und dem Alanin, und den von ihnen sich ableitenden Oxyssäuren; dagegen nicht der Glutaminsäure (GRAFE fand dagegen auch nach Glutaminsäure Steigerung der Wärmebildung). Nach GEELMUYDEN sind die verschiedenartigsten Umsetzungen im intermediären Stoffwechsel an dem Zustandekommen der spezifisch-dynamischen Wirkung beteiligt; vor allem endotherme Vorgänge. Diese können nur so stattfinden, daß durch andere exotherme Prozesse (Kohlhydratverbrennung) die nötige Energie geliefert wird; dabei werde immer ein Teil der Energie in Form nicht weiter verwertbarer Wärme frei [GEELMUYDEN, S. H. CHE. in Asher-Spiros Erg. Physiol. **24**, 1 (1925)].

² FISCHLER, F. Münch. med. Wschr. **61**, 101 (1914); **70**, 1407 (1923). Physiol. u. Path. d. Leber, 2. Aufl., **64**, 153, 157 ff. Berlin 1915. - FISCHLER, F. u. OTTENSOOSER: Hoppe-Seylers Z. **142**, 1 (1925).

ten Einfluß von Hunger und Phlorrhizin den Blutzucker häufig verschwinden sehen: die Leber und die Skelettmuskulatur erwiesen sich als fast glykogenfrei. Bei diesen Tieren beobachtete FISCHLER schwere Vergiftungserscheinungen, die er als Folge des Zuckermangels deutete: „glykoprive Intoxikation“. Er kam so zu dem Schlusse, daß die Leber der Ort ist, an dem beim Fehlen der Kohlehydrate aus anderem Material (Eiweiß, Fett) Zucker gebildet wird. MANN und MAGATH¹ haben dann an Hunden, deren Leber total exstirpiert worden war (s. S. 796), ebenfalls ein starkes Absinken des Blutzuckers und Auftreten schwerer Störungen beobachtet, die — wenigstens zeitweise — durch Glucoseinjektionen beseitigt werden konnten. Dasselbe gelingt nach FISCHLER und OTTENSOOSER² bei der „glykopriiven Intoxikation“ von Eck-Hunden.

Menge des aus Proteinen entstehenden Zuckers. Wenn die oben begründeten Schlußfolgerungen über die Menge der aus den einzelnen Bausteinen gebildeten Glucose richtig sind, so muß sich annähernd berechnen lassen, wieviel Zucker aus den verschiedenen Eiweißkörpern im Organismus entstehen kann. Die so ermittelten Werte lassen sich dann mit denen vergleichen, die nach Zufuhr der Eiweißkörper am diabetischen Organismus wirklich beobachtet werden. Derartige Berechnungen und Untersuchungen sind von JANNEY und seinen Mitarbeitern³ an Phlorrhizinhunden durchgeführt worden. Die Hauptschwierigkeit liegt darin, daß der Gehalt der verschiedenen Proteine an den einzelnen Bausteinen noch nicht genau bekannt ist. JANNEY nahm an, daß im Gesamtmolekül relativ ebensoviel glucoplastische Bausteine vorhanden sind wie unter den analytisch gefaßten Spaltprodukten. Die folgende Tabelle stellt die Resultate JANNEYS zusammen (bezogen auf 100 g Eiweiß):

Glucose- erzeugung	Gliadin	Gelatine	Edestin	Fibrin	Serum- albumin	Ovalbumin	Zein	Casein
erechnet	76	79	60	55	40	45	59	44
gefunden	45,6–84,8	60,1–68,7	59,6–68,6	50,3–56,1	49,7–55,7	50,8–58,4	49,4–55,5	41,6–55,9

Die Übereinstimmung ist großenteils befriedigend, wenigstens bei denjenigen Proteinen, deren analytische Aufarbeitung relativ vollständig ist (Gliadin, Edestin, Zein, Casein). Das besonders hohe Zuckerbildungsvermögen des Gliadins erklärt sich aus seinem bedeutenden Gehalte an der glucoplastischen Glutaminsäure (isolierte Menge: 43,7%). Man darf aus diesen Ergebnissen schließen, daß die zugrundeliegenden Anschauungen über die glucoplastischen Eigenschaften der einzelnen Bausteine im großen und ganzen zutreffen.

Es soll nicht verschwiegen werden, daß die Ergebnisse, die frühere Autoren über die Zuckerbildung aus verschiedenen Proteinen mitgeteilt haben, von denen JANNEYS wesentlich abweichen⁴. Fast alle Untersucher haben gefunden, daß Casein, was die Höhe der Zuckerbildung anbetrifft, an der Spitze steht, jedenfalls weit vor dem Eiereiweiß und dem Weizeneiweiß (Roborat, Aleuronat, die in der Hauptsache aus Gliadin bestehen). Der Grund dieser Abweichungen

¹ MANN, F. C. u. TH. B. MAGATH: Amer. J. Physiol. **65**, 403 (1923); in ASHER-SPIRO, Erg. Physiol. **23**, 1. Abt. 212 (1924).

² Zitiert auf S. 846.

³ JANNEY, N. W.: J. of biol. Chem. **20**, 321 (1915). — Arch. int. Med. **18**, 584 (1916).

⁴ HALSEY: Sitzber. Ges. Naturwiss. Marburg 1899. — LÜTHJE, H.: Z. klin. Med. **39**, 397 (1900). — BENDIX, E.: Hoppe-Seylers Z. **32**, 479 (1901). — MOHR, L.: Berl. klin. Wschr. **38**, 919 (1901). — Z. klin. Med. **52**, 337 (1904). — SCHUMANN-LECLERCQ: Wien. med. Wschr. **53**, 850 (1903). — THIERMANN: Skand. Arch. Physiol. **17**, 1 (1906). — Jber. Tierchem. **1904**, 908. — FAJTA, W.: Dtsch. Arch. klin. Med. **86**, 517 (1906). — Verh. d. 21. Kongr. f. inn. Med. 1904. — ROHMER, P.: Z. Biol. **54**, 455 (1910).

scheint darin zu liegen, daß die meisten Autoren an menschlichen Diabetikern gearbeitet haben. Diese dürften bei den häufigen Toleranzschwankungen kein geeignetes Objekt für derartige quantitative Untersuchungen sein. Nach FALTA¹ scheinen bei den Untersuchungen am Menschen auch die verschiedenen Resorptionsverhältnisse der einzelnen Eiweißkörper eine wesentliche Rolle zu spielen. Die wenigen Autoren, die an Phlorrhizintieren ihre Untersuchungen anstellten (HALSEY, BENDIX, ROHMER), haben nur einzelne Proteine geprüft, die Ergebnisse waren zum Teil schwankend. Beim pankreasdiabetischen Hund hat LEHMANN² Eiereiweiß stärker glucoplastisch gefunden als Caseinpräparate; seine Werte entsprechen ungefähr denen von JANNEY.

Die Menge Glucose, die aus zerfallendem *Körpereweiß* entstehen kann, läßt sich aus den zahlreichen Untersuchungen über das Verhältnis Harnzucker:Harnstickstoff im hungernden diabetischen Organismus berechnen. Auch hier verdienen die Beobachtungen beim Phlorrhizindiabetes wegen der Gleichmäßigkeit der Störung in erster Linie Berücksichtigung. Aus dem von LUSK³ für diesen Quotienten D:N ermittelten Wert von 3,67 errechnet sich, daß aus 100 g Körpereweiß rund 59 g Glucose entstehen können. (Fast den gleichen Wert fand JANNEY⁴ für die Zuckerbildung aus gefüttertem Fleisch.) Diese Berechnung beruht allerdings auf der — nicht mehr gesicherten — Voraussetzung, daß der gesamte N des umgesetzten Körpereweißes zur Ausscheidung gelangt. Auf eine weitere Erörterung des Faktors D:N kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden.

Daß im *diabetischen Organismus* Glucose aus Eiweiß resp. aus den „glucoplastischen“ Aminosäuren entsteht, kann als sichere Tatsache gelten. Weiter muß angenommen werden, daß auch im *nichtdiabetischen* Organismus der gleiche Prozeß stattfinden kann. Das ergibt sich daraus, daß durch reichliche Eiweißzufuhr Glykogenansatz erzielt werden kann. Weniger beweisend ist die Tatsache, daß Eiweiß und besonders die glucoplastischen Aminosäuren im Hungerzustand und bei kohlehydratfreier Kost eine ähnliche antiketogene Wirkung haben wie Kohlenhydrate. Ob jedoch die Zuckerbildung aus Eiweiß (aus den glucoplastischen Aminosäuren) unter allen Umständen stattfindet oder nur unter bestimmten einseitigen Ernährungsbedingungen, und ob sie quantitativ ebenso verläuft wie beim maximalen Phlorrhizindiabetes, ist zum mindesten sehr fraglich. Wenn genügend Kohlehydrate vorhanden sind und keine abundante Eiweißzufuhr erfolgt, so dürften die aus den „glucoplastischen“ Bausteinen entstehenden, der Zuckerbildung fähigen „Drei-Kohlenstoff-Körper“ (Milchsäure usw.) zum Teil direkt verbrannt werden, ohne vorher eine Synthese zur Glucose zu erfahren. Andererseits ist es nicht ausgeschlossen, daß im gesunden Organismus *mehr* Zucker aus Eiweiß gebildet werden kann als im schweren Diabetes: wenn nämlich auch die Acetonkörper, die im Diabetes dem Organismus verloren gehen, eine Umbildung zu Zucker erfahren können (s. S. 883).

II. Ketoplastische Hauptgruppe der Aminosäuren.

Die ketoplastischen Aminosäuren lassen sich in zwei natürliche Untergruppen gliedern: die eine umfaßt die beiden aliphatischen Aminosäuren Leucin und Isoleucin, die in relativ einfacher Weise in Acetonkörper übergehen; die andere

¹ Zitiert auf S. 847.

² LEHMANN: Inaug.-Dissert. Halle 1902.

³ ROILLY, NOLAN u. LUSK: Amer. J. Physiol. **1**, 395 (1898). LUSK, G.: Z. Biol. **42**, 31 (1901).

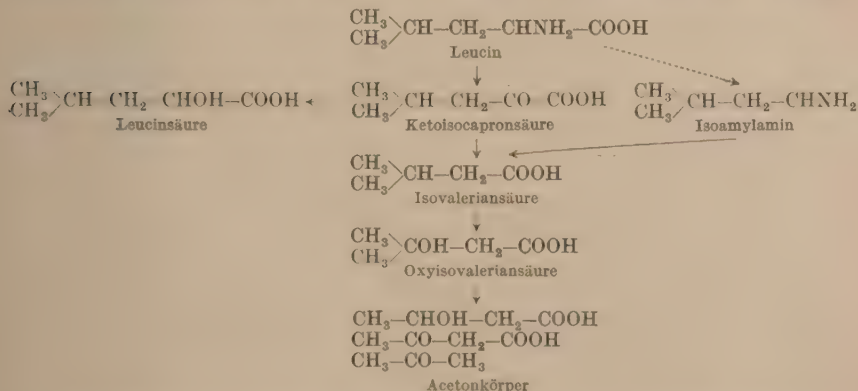
⁴ JANNEY, N. u. F. A. CSOKKA: J. of biol. Chem. **22**, 203 (1915). — JANNEY, N. u. N. R. BLATHERWICK: Ebenda **23**, 77 (1915).

wird von den beiden aromatischen Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin gebildet; aus ihnen können die Acetonkörper nur durch verwickelte Abbauprozesse hervorgehen, die den aromatischen Ring zur Auflösung bringen; der Weg führt hier wahrscheinlich über die Homogentisinsäure (alkaptonoplastische Untergruppe).

Aliphatische Untergruppe der ketoplastischen Aminosäuren.

Das *Leucin* ist derjenige Eiweißbaustein, der in den meisten tierischen Eiweißkörpern in besonders großer Menge vorkommt. Wegen seiner 6 C-Atome hat man in ihm zunächst einen Zuckerbildner vermutet; die genaueren Untersuchungen haben diese Erwartung aber nicht bestätigt¹. Dagegen hat sich das Leucin im diabetischen Organismus als starker Acetonbildner erwiesen². Auch in der überlebenden Leber bildet es Acetonkörper, und zwar das rac. Leucin und das unnatürliche (+)-Leucin in höherem Maße als das natürliche (—)-Leucin. Nach EMBDEN dürfte das auf einer synthetischen Verwertung des (—)-Leucins in der Leber beruhen.

Der Abbauweg des Leucins ist durch die Erfahrungen an anderen Aminosäuren und an Fettsäuren ziemlich klar vorgezeichnet: Oxydative Desaminierung führt zu Ketoisocaprönsäure, oxydative Decarboxylierung weiter über Isovaleraldehyd zu Isovaleriansäure. In diesem Stadium dürfte es — vermutlich nach vorheriger β -Oxydation zu β -Oxyisovaleriansäure — zum Abfallen des einen Methylzweiges kommen, so daß Buttersäure (resp. β -Oxybuttersäure) entsteht. Damit wäre der Abbau bei den Acetonkörpern angelangt. Diese Vorstellung wird dadurch gestützt, daß alle angenommenen Zwischenstufen sich ebenfalls als Acetonbildner erwiesen haben³. (Quantitative Verhältnisse s. S. 881.)



Gewisse Modifikationen dieses Schemas sind denkbar, auch verschiedene Nebenwege; so kann die Abspaltung der Methylgruppe vielleicht schon in einem früheren Stadium stattfinden. Auch die dem Leucin entsprechende Alkohol-

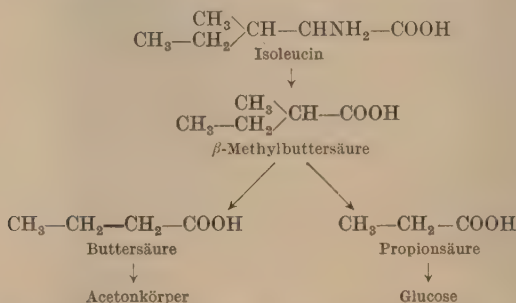
¹ SIMON, O.: Hoppe-Seylers Z. **35**, 315 (1902). — KRAUS, FR.: Berl. klin. Wschr. **41**, 4 (1904). — HALSEY: Amer. J. Physiol. **10**, 229 (1904).

² EMBDEN, G., H. SALOMON u. FR. SCHMIDT: Hofmeisters Beitr. **8**, 129 (1906). — BAER, J. u. L. BLUM: Arch. exper. Path. **55**, 89 (1906). — BORCHARDT, L. u. F. LANGE: Hofmeisters Beitr. **9**, 116 (1907). — EMBDEN, G.: Ebenda **11**, 348 (1908).

³ EMBDEN, G., H. SALOMON u. F. SCHMIDT: Hofmeisters Beitr. **8**, 1 (1906). — MOCHIZUKI: Biochem. Z. **55**, 443, 446 (1913). — SACHS, FR.: Ebenda **27**, 27 (1910).

säure, die Leucinsäure, ist ein Acetonbildner, und es ist wohl möglich, daß sie im intermediären Stoffwechsel, etwa als Reduktionsprodukt der Ketoisocaprinsäure, ebenfalls auftritt. Ein Nebenweg mag auch über das Isoamylamin führen, das die Acetonkörperbildung in der überlebenden Leber gleichfalls steigert; das Isoamylamin würde dabei nach bekannten Regeln ebenfalls zunächst in Isovaleriansäure übergehen. Die ursprünglich von EMBDEN geäußerte Annahme einer direkten Bildung von Aceton aus Leucin (ohne die Zwischenstufe der Acetessigsäure) wurde später von EMBDEN selbst wieder aufgegeben¹.

Isoleucin. Das Verhalten dieser Aminosäure im Stoffwechsel ist nur wenig untersucht worden. WIRTH² hat bei Versuchen über Acetessigsäurebildung in der durchströmten Leber ein schwankendes Verhalten gefunden; in vier Versuchen war eine Acetonbildung unverkennbar, in zweien war sie fraglich, in zwei weiteren fehlte sie. Ganz ähnlich verliefen Versuche mit der nächstniederen Fettsäure, der β -Methylbuttersäure (= Methyläthyllessigsäure), deren Auftreten bei einem typischen Abbau des Isoleucins zu erwarten ist. Frühere Versuche von BAER und BLUM³ mit derselben Säure an Zuckerkranken hatten ähnlich ungleichmäßige Ergebnisse gehabt. Nach WIRTH dürften sie dadurch zu erklären sein, daß der Abbau der β -Methylbuttersäure verschiedene Wege einschlagen kann, vielleicht in der Weise, daß von den beiden Ästen der verzweigten Kette entweder der Methylast oder der Äthylast abgestoßen werden kann; im ersten Falle entsteht Buttersäure, die unmittelbare Vorstufe der Acetonkörper; im zweiten Propionsäure, die kein Aceton bildet, wohl aber Zucker; Untersuchungen in dieser Richtung liegen nicht vor.



Alkaptonoplastische Untergruppe der ketoplastischen Aminosäuren.

Daß die beiden Aminosäuren der aromatischen Reihe, Tyrosin und Phenylalanin, zu den ketonkörperbildenden Substanzen gehören, wurde zuerst von EMBDEN, SALOMON und SCHMIDT⁴ in Versuchen an der überlebenden Hundeleber gefunden und unmittelbar darauf durch Versuche von BAER und BLUM⁴ an menschlichen Diabetikern bestätigt.

Es ist klar, daß hier von den intakten Aminosäuren bis zu den Acetonkörpern ein weiter Weg zurückgelegt werden muß. Dieser Weg ist noch nicht völlig aufgeklärt; nur über die ersten Veränderungen sind wir einigermaßen unterrichtet, dank den Beobachtungen bei einer der interessantesten Störungen des Eiweißstoffwechsels, der Alkaptonurie. Diese soll zunächst besprochen werden.

¹ EMBDEN, G. u. H. ENGEL: Hofmeisters Beitr. **11**, 323 (1908).

² WIRTH, J.: Biochem. Z. **27**, 20 (1910).

³ BAER u. BLUM: Arch. exper. Path. **55**, 89 (1906).

⁴ EMBDEN, G. u. H. ENGEL: Hofmeisters Beitr. **11**, 323 (1908). — EMBDEN, G., H. SALOMON u. FR. SCHMIDT: Ebenda **8**, 9 (1906). — BAER, J. u. L. BLUM: Arch. exper. Path. **56**, 92 (1906).

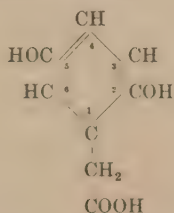
Alkaptonurie¹.

Mit diesem Namen hat BOEDECKER² im Jahre 1859 eine merkwürdige Veränderung des Urins bezeichnet: der frisch entleerte Harn bietet dabei in der Regel das gewöhnliche Aussehen, an der Luft färbt er sich aber mehr weniger rasch dunkel bis braun. Der Harn pflegt auch dunkle Flecke in der Wäsche zu hinterlassen. Die Dunkelfärbung des Urins erfolgt sehr rasch bei Zusatz von Alkali, auch bei der ammoniakalischen Harngärung. Sie geht mit Aufnahme von Sauerstoff einher — daher der Name Alkaptonurie von Alkali und *καπτείν* —, ähnlich wie die Bräunung der gebräuchlichen photographischen Entwickler. In manchen Fällen nimmt der Harn eine Rotfärbung an. MÖRNER, der diese Rotfärbung als „Alkaptochromreaktion“ beschrieben hat, fand, daß sie bei bestimmten relativen Mengenverhältnissen eintritt. Ähnliche Rotfärbungen können auch mit H_2O_2 erzielt werden³.

Die Harnreduzieren FEHLINGSche Lösung; die Flüssigkeit nimmt dabei eine tiefbraune Färbung an, dann bildet sich in ihr der orangefarbige Niederschlag von Kupferoxydul. Mit NYLANDERSchem Reagens tritt Dunkelfärbung auf, aber es entsteht kein schwarzer Niederschlag von Bi. Ammoniakalische Silberlösung wird schon in der Kälte sofort reduziert. Läßt man in den Urin verdünnte $FeCl_3$ -Lösung einfallen, so erzeugt jeder Tropfen eine sehr rasch vorübergehende Blaufärbung (Bildung von Benzochinonessigsäure⁴). Von Zuckerharnen unterscheiden sich solche Harnre auch durch optische Inaktivität und den negativen Ausfall der Gärungs- und Phenylhydrazinprobe.

Die Substanz, die diesen Harnreaktionen zugrundeliegt, läßt sich dem Urin nach dem Ansäuern mit Äther entziehen. Gießt man die ätherische Lösung über ein Stück gebrannten Kalkes, so entsteht eine mehr oder weniger flüchtige Blaufärbung (Alkaptoeyanprobe⁵). Die ätherische Lösung gibt ferner mit dem Phenolreagens von FOLIN und DENIS⁶ (Phosphormolybdänsäure + Na_2CO_3) eine intensive Blaufärbung.

Die Substanz selbst ist zuerst von MARSHALL⁷ als Glykosursäure beschrieben worden. WOLKOW und BAUMANN⁸ haben sie in grundlegenden Untersuchungen zuerst aus Alkaptonharn rein dargestellt und durch Analyse ermittelt, daß sie als 2-5-Dioxyphenylessigsäure (= Hydrochinonessigsäure) aufzufassen ist. Da sie als nächsthöhere Homologe der Gentsinsäure betrachtet werden kann, haben sie ihr den Namen *Homogentsinsäure* beigelegt (im folgenden als Hs bezeichnet).



¹ Zusammenfassende Darstellungen: FALTA: Biochem. Zbl. **3**, 173 (1904). — FROMHERZ, K.: Die Alkaptonurie. Straßburg 1908. — GARROD, A. E.: Inborn errors of metabolism. London 1909. — PINCUSOHN: Erg. inn. Med. **8**, 454 (1912). — GOTTSCHALK, A. in Oppenheimers Handb. d. Biochemie, 2. Aufl., **8**, 876 (1925).

² BOEDECKER: Z. rat. Med. **7**, 130 (1859). — Ann. Chem. u. Pharm. **117**, 98 (1861). — Virchows Arch. **117**, 98 (1861). Harnre mit ähnlichen Eigenschaften sind schon in früheren Jahrhunderten wiederholt beobachtet worden (GARROD, S.: Zitiert unter ¹).

³ MÖRNER, C. Th.: Hoppe-Seylers Z. **69**, 329 (1910). — KATSCH, G.: Münch. med. Wschr. **65**, 1207 (1918).

⁴ MÖRNER, C. Th.: Hoppe-Seylers Z. **98**, 306 (1912).

⁵ KATSCH, G. u. G. NÉMET: Biochem. Z. **120**, 212 (1921).

⁶ FOLIN u. DENIS: J. of biol. Chem. **51**, 453 (1922).

⁷ MARSHALL: Amer. J. Pharmacy **59**, 131 (1887).

⁸ WOLKOW u. E. BAUMANN: Hoppe-Seylers Z. **15**, 228 (1891).

Diese Auffassung wurde durch die Synthesen von BAUMANN und FRÄNKEL sowie von NEUBAUER und FLATOW bestätigt¹.

Die Hs kann entweder durch Ätherextraktion oder durch Bleifällung aus dem Harn gewonnen und evtl. über den Äthylester gereinigt werden. Der Schmelzpunkt der wasserhaltigen Säure liegt bei 147°, der der wasserfreien bei 156°.

Die quantitative Bestimmung geschieht durch Reduktion mit ammoniakalischer Silberlösung nach dem Verfahren von BAUMANN² und EMBDEN² oder nach dem von DENIGÈS² oder durch Titration mit Jod (METZ³). In neuerer Zeit hat man auch ein colorimetrisches Verfahren ausgearbeitet, welches die Bestimmung in kleinen Mengen gestattet. (KATSCH u. METZ³).

Andere abnorme Substanzen sind im Alkaptonharn nicht mit Sicherheit nachgewiesen worden. Zwar hat KIRK⁴ noch vor der Isolierung und Aufklärung der Hs durch WOLKOW und BAUMANN aus dem Alkaptonharn eine optisch inaktive Säure mit dem Schmelzpunkt 133° erhalten, die er als Uroleucinsäure bezeichnete, und deren Zusammensetzung und Titrationswert für eine einbasische Säure $C_9H_{10}O_5$ stimmte; HUPPERT⁴ glaubte annehmen zu dürfen, daß eine Hydrochinonmilchsäure vorliege. Weitere Erfahrungen, insbesondere die Nachuntersuchung eines Originalpräparates von KIRK und eines frischen Harnes des KIRKSchen Patienten durch GARROD und HURTLEY haben aber gezeigt, daß es sich offenbar um verunreinigte Hs gehandelt hat. Die Synthese der Hydrochinonmilchsäure durch NEUBAUER und FLATOW⁴ hat zudem erwiesen, daß diese Säure andere Eigenschaften besitzt als die KIRKSche Substanz.

Abgesehen von dem Gehalt an Hs unterscheiden sich die Alkaptonharnen, soweit derzeit bekannt, nicht von normalen Urinen. Nur die Acidität ist häufig hoch, manchmal auch der NH_3 -Gehalt; UMBER und BÜRGER⁵ fanden bis zu 2,68 g NH_3 pro Tag. Die früher angenommene Verminderung des Harnsäuregehaltes hat sich nicht bestätigt.

Die Alkaptonurie tritt in den meisten Fällen *familiär* auf. In der Regel sind mehrere Geschwister mit der Anomalie behaftet. Auch Übertragung auf die Nachkommen ist beobachtet worden⁶. BATESON⁷ faßt die Erblichkeit als eine recessive im Sinne von MENDEL auf. Damit stimmt gut überein, daß es sich wiederholt um Kinder aus Ehen Blutsverwandter gehandelt hat. Eine Zusammenstellung der Fälle aus kinderreichen Alkaptonurikerfamilien ergibt, daß unter 64 Familienmitgliedern 16, also gerade ein Viertel alkaptonurisch waren, ein Verhältnis, das bei recessiver Vererbbarkeit theoretisch zu erwarten ist. In einer von uns beobachteten noch nicht beschriebenen Alkaptonurikerfamilie (B...n) ist unter 8 Geschwistern die Anomalie bei zweien vorhanden, in der von KATSCH beschriebenen Familie unter 9 Geschwistern bei dreien⁸.

Der Zustand ist in der Regel *angeboren* und dauert das ganze Leben hindurch an. Nur in einzelnen Fällen ist er vorübergehend oder tritt periodisch auf.

Die Alkaptonurie kann ganz ohne *Beschwerden* verlaufen. In einzelnen Fällen wird über Brennen beim Wasserlassen geklagt, oder auch über Schmerzen in der Blasegegend. In nicht wenigen Fällen entwickeln sich aber im Laufe der Jahre chronische Gelenkveränderungen. Diese zeigen enge Beziehungen zu der sog. *Ochronose*.

Unter diesem Namen hat VIRCHOW⁹ einen eigenartigen Sektionsbefund veröffentlicht. Es fand sich eine dunkelbraune bis schwarze Färbung fast aller

¹ BAUMANN, E. u. FRÄNKEL: Hoppe-Seylers Z. **20**, 21 (1894). — NEUBAUER, O. u. L. FLATOW: Ebenda **52**, 375 (1907).

² BAUMANN, E.: Hoppe-Seylers Z. **16**, 268 (1892). — EMBDEN, H.: Ebenda **18**, 304 (1894). — DENIGÈS, G.: J. Pharmacie VI. S., **5**, 50 (1897).

³ METZ, E.: Biochem. Z. **190**, 261 (1927). — KATSCH u. METZ: Dtsch. Arch. klin. Med. **157**, 143 (1927).

⁴ KIRK, R.: Brit. med. J. **1886** II, 1017; **1888** II, 232; **1889** II, 1149. — J. of Anat. a. Physiol. **23**, 69 (1889). HUPPERT, C.: Hoppe-Seylers Z. **23**, 412 (1897). GARROD, A. E. u. HURTLEY: J. of Physiol. **36**, 136 (1907). — NEUBAUER, O. u. L. FLATOW: Hoppe-Seylers Z. **52**, 375 (1907).

⁵ UMBER u. BÜRGER: Dtsch. med. Wschr. **39**, 2337 (1913).

⁶ GARROD, A. E.: Lancet **1902** II, 1616. — FROMHERZ: Inaug.-Dissert. Freiburg i. Br. 1908. — UMBER u. M. BÜRGER: Zitiert unter ⁵.

⁷ BATESON: Report of the Evolution Committee of the Roy. Soc. **1902**, Nr 1, 133. — Siehe auch E. TOENNISSEN: Z. indukt. Abstammgs-lehre **29**, 26 (1922).

⁸ KATSCH, G.: Münch. med. Wschr. **65**, 1337 (1918). S. auch CUTHBERT: Lancet **204**, 593 (1923).

⁹ VIRCHOW, R.: Virchows Arch. **37**, 212 (1866).

Knorpel und knorpelähnlicher Teile (auch das Bindegewebe kann beteiligt sein). Gleichzeitig waren Erscheinungen von Arthritis deformans vorhanden. In 2 später beschriebenen Fällen dieser seltenen Anomalie (HANSEMAN, HECKER und WOLF) war bekannt, daß während des Lebens jahrelang „Melanurie“ bestanden hatte. ALBRECHT und ZDAREK¹ beschrieben einen ebensolchen Fall, in dem der Harn die Eigenschaften eines Alkaptonharnes dargeboten hatte. Diese Autoren sprachen deshalb die Vermutung aus, die Ochronose sei das pathologisch-anatomische Bild der Alkaptonurie. Durch OSLER, CLEMENS u. a.² wurde dann der Zusammenhang beider Zustände sichergestellt. Mitunter ist schon am lebenden Alkaptonuriker eine dunklere Pigmentierung der Ohren- und Nasenknorpel, der Skleren, der Finger- und Fußnägel, manchmal auch der Achselhöhlen zu erkennen³. Auch Cerumen und Talgdrüsensekret (Achselhöhle) können verfärbt sein⁴. ALLARD und GROSS haben betont, daß die Erscheinungen von chronischen Gelenkstörungen, die schon früher wiederholt bei Alkaptonurikern beobachtet worden waren, mit dieser Ochronose in Zusammenhang stehen dürften: „Arthritis oder besser Osteoarthritis alcaptonurica“. Am häufigsten sind die Kniegelenke befallen, in charakteristischer Weise ferner auch die Zwischenwirbelscheiben⁵. In der Alkaptonurikerfamilie UMBERS und BÜRGERs hatten sämtliche 5 alkaptonurische Mitglieder starke arthritische Beschwerden, aber keines der von der Stoffwechselanomalie freien Familienangehörigen. Auch in der oben erwähnten Familie B. zeigen gerade die beiden Alkaptonuriker Gelenkveränderungen. An dem Zusammenhang zwischen Alkaptonurie, Ochronose und chronischer Osteoarthritis deformans kann demnach nicht gezweifelt werden; doch sind Fälle von Alkaptonurie bekannt, die bei der Sektion weder Gelenkveränderungen noch Ochronose dargeboten haben⁶. UMBER und BÜRGER weisen darauf hin, daß es offenbar langer Zeit bedürfe, ehe die Ochronose zustande kommt. „Nicht jeder Alkaptonuriker erlebt seine Ochronose.“ Andererseits wurde Ochronose in Fällen beobachtet, die im Leben keine Alkaptonurie gezeigt hatten. Sie kann sich offenbar auch bei Anwesenheit anderer phenolartiger Substanzen ausbilden. Nach einer Statistik von POULSEN⁷ hatte unter 32 Fällen von Ochronose Alkaptonurie bestanden, in 8 war jahrelang Carbonsäure gebraucht worden, in 7 fehlte jede bekannte Ätiologie. Ein Fall von Ochronose, bei dem während des Lebens „Melanurie“ bestanden hatte (keine Alkaptonurie), auch starke Verfärbungen an Skleren, in den Achselhöhlen usw., ist von OPPENHEIMER und KLINE⁸ mitgeteilt worden. Danach ist die Ochronose kein einheitlicher Zustand; man kann endogene und exogene Fälle unterscheiden; zur ersten Gruppe gehört als häufigste Form die alkaptonurische, als viel seltenere

¹ ALBRECHT u. ZDAREK: Z. Heilk. **23** (N. F. **3**), 366, 379 (1902).

² OSLER: Lancet **1904** I, 10. — CLEMENS: Verh. d. 24. Kongr. f. inn. Med. **64**, 359 (1907). — E. ALLARD u. O. GROSS: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **19**, 24 (1908) — Z. klin. Med. **64**, 359 (1907).

³ Abbildungen siehe bei UMBER in Kraus-Brugschs Spez. Pathol. u. Ther. inn. Krankheiten **1**, 114 (1919). — LICHTWITZ, L. in Mohr-Stäkelins Handb. d. inn. Med., 2. Aufl., **4** I, 960 (1926).

⁴ MEYER, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **70**, 443 (1901). — STIER: Berl. klin. Wschr. **35**, 185 (1898). — BANDEL: Münch. med. Wschr. **53**, 1091 (1906). — UMBER u. BÜRGER: Zitiert auf S. 852.

⁵ BENEKE, S.: Fortschr. Röntgenstr. **3**, 843 (1925). — ASSMANN, H.: Ebenda S. 901.

⁶ FÜRBRINGER: Berl. klin. Wschr. **12**, 313, 380 (1875). — MORACZEWSKI: Zbl. inn. Med. **13**, 177 (1896).

⁷ POULSEN: Münch. med. Wschr. **59**, 364 (1912). — OPPENHEIMER, B. S. u. B. S. KLINE: Arch. int. Med. **29**, 732 (1921). (Abbildungen.) — Siehe ferner W. KLEINSCHMIDT: Frankf. Z. Path. **28**, 73 (1922). — KOSTER, K.: Dtsch. med. Wschr. **48**, 863 (1922). — FISCHBERG, E.: Virchows Arch. **251**, 376 (1924).

die „melanurische“ Form; zur zweiten die Carbolochronose. Nach der Zusammenstellung von OPPENHEIMER und KLINE fanden sich unter 41 Fällen von Ochronose 18 sichere und 3 wahrscheinliche Fälle mit Alkaptonurie; 3 Fälle von Melanurie; 11 Fälle von Carbolvergiftung; 1 Fall, in dem weder Alkaptonurie, noch Melanurie, noch Carbolsäurevergiftung vorlag. In 6 Fällen war der Urin nicht untersucht worden. Die sog. „Ochronose“ der Tiere ist ein ganz andersartiger Zustand, der der *Porphyria congenita* des Menschen entspricht¹.

Der Zusammenhang von Ochronose und Alkaptonurie ist zweifellos so zu erklären, daß das dunkle in den Knorpeln abgelagerte ochronotische Pigment (s. S. 866) durch Umwandlung von Homogentisinsäure entstanden ist. Anscheinend besitzt die Hs — wie die Harnsäure — eine besondere Verwandtschaft zum Knorpel, ist chondrotrop. Indem die Hs oder ihre Umwandlungsprodukte den Knorpel schädigen, dürfte es in diesem zu degenerativen Vorgängen kommen. In einem Falle von PUHR² traten bei der Ochronose osteomalacische Erscheinungen in den Vordergrund, der Autor spricht von „*Osteomalacia alcaptonurica*“; auch in einem Falle von SÖDERBERGH³ bestanden Knochenveränderungen (ob hier Alkaptonurie vorlag, ist nicht sicher). LEWIS hat ein Kaninchen beobachtet, das einen charakteristischen Alkaptonharn ausschied. Hs wurde nicht isoliert. Ochronose bestand nicht⁴.

Wenn die praktische Bedeutung der Alkaptonurie — schon wegen ihrer Seltenheit — nur eine geringe ist, so verdient sie ein um so größeres Interesse für die Erforschung von Stoffwechselvorgängen. Kaum eine andere Störung bietet so günstige Gelegenheit, in das Getriebe der vitalen Abbauvorgänge Einblick zu gewinnen. Sie erlaubt immer wieder neue Fragestellungen und bietet so eine noch lange nicht erschöpfte Fundgrube für neue Entdeckungen.

Die Frage nach den *Muttersubstanzen* der Hs kann als gelöst gelten. OGDEN und STANGE⁵ haben gefunden, daß ihre Menge bei eiweißreicher Kost viel größer ist als bei eiweißarmer. WOLKOW und BAUMANN⁶ stellten ebenfalls Zunahme nach Fleischgenuß fest. Die Konstitution der Hs wies dann auf eine zur aromatischen Reihe gehörige Muttersubstanz hin. Als solche kam vor allem das *Tyrosin* in Frage; WOLKOW und BAUMANN konnten denn auch durch Zufuhr dieser Aminosäure eine starke Zunahme der Hs-Ausscheidung bewirken. Nachdem schon BAUMANN die Vermutung ausgesprochen hatte, daß noch ein anderes Eiweißspaltprodukt Hs liefern dürfte, und LANGSTEIN und MEYER erneut auf diese Möglichkeit hingewiesen hatten, haben FALTA und LANGSTEIN⁷ gezeigt, daß auch der zweite aromatische Baustein des Proteins, das *Phenylalanin*, die Hs-Ausscheidung steigert (sowohl das natürliche l-Phenylalanin, wie auch das d-Phenylalanin). Dagegen kann die dritte aromatische Aminosäure, die den Benzolring als Teil des Indolringes enthält, das Tryptophan, nach den Untersuchungen von GARROD⁸ und von NEUBAUER⁷ nicht zu den Muttersubstanzen gerechnet werden.

Die absolute *Menge* der ausgeschiedenen Hs ist, worauf zuerst GARROD⁸ die Aufmerksamkeit gelenkt hat, in weitaus der Mehrzahl der Fälle ziemlich die gleiche (einige Gramm pro Tag). Das gilt zunächst bei durchschnittlicher gemischter Kost. Noch größer ist die Gleichförmigkeit der Ausscheidung, wenn man die

¹ SCHMEY: Frankf. Z. Path. **12**, 218 (1913).

² PUHR, L.: Virchows Arch. **260**, 130 (1926). — SÖDERBERGH: Neur. Zbl. **1913**.

³ LEWIS, J. H.: J. of biol. Chem. **70**, 659 (1926).

⁴ OGDEN: Hoppe-Seylers Z. **20**, 280 (1895). — STANGE: Virchows Arch. **146**, 86 (1896).

⁵ WOLKOW u. BAUMANN: Hoppe-Seylers Z. **15**, 228 (1891).

⁶ FALTA, W. u. L. LANGSTEIN: Hoppe-Seylers Z. **37**, 513 (1903).

⁷ GARROD, A. E.: Inborn errors of metabolism, S. 56. London 1909. — NEUBAUER, O.: Dtsch. Arch. klin. Med. **95**, 211 (1909).

⁸ GARROD, A. E.: Lancet **1902** II, 1616.

Menge der Hs in Beziehung zur Eiweißzersetzung bringt, indem man den *Quotienten* $Hs : N$ berechnet, wie das zuerst LANGSTEIN und MEYER¹ getan haben. FROMHERZ² hat die Quotienten verschiedener Fälle zusammengestellt: mit wenigen Ausnahmen liegen sie zwischen 33 und 57. (In 2 weiteren von mir beobachteten Fällen Fr. B und Fe. B. lagen sie bei 45,8—68,3 resp. bei 25—56.) Dabei muß noch berücksichtigt werden, daß die Bestimmungstechnik nicht bei allen Autoren die gleiche war. Der Quotient darf nicht für zu kurze Perioden berechnet werden, weil dann infolge ungleich rascher Ausscheidung der Hs und des N stärkere Schwankungen vorkommen können. Dieser auffälligen Uniformität des Quotienten bei der übergroßen Mehrzahl der Alkaptonuriker stehen stärkere Abweichungen in einzelnen Fällen gegenüber. Einen auffällig hohen Wert hat ZIMPER³ mitgeteilt, 92 : 100 bei einer absoluten Ausscheidung von ca. 17 g Hs. In einigen Fällen wurden niedrige Werte gefunden, indem z. B. starke Schwankungen eintraten. So sank in dem früher schon von E. MEYER, LANGSTEIN, FALTA und NEUBAUER untersuchten Fall A. M...r während der Beobachtung durch ROSTOSKI und ABDERHALDEN⁴ die Hs-Ausscheidung erheblich ab (Quotient von 34,1—40,5 auf 16,9). FROMHERZ⁵ teilte mit, daß die Mutter seiner beiden Alkaptonpatienten *zeitweilig* eine erhebliche Menge (0,43%) Hs im Harn ausschied, meist aber nur Spuren oder gar keine (s. S. 857).

Nach *Zulage von Eiweiß* zu einer konstanten Kost nimmt die Hs-Ausscheidung zu. Die höchste in der Literatur mitgeteilte Menge ist 19,95 g pro Tag⁶. Die steigende Wirkung verschiedener Proteine ist verschieden^{7, 8, 9}. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse derartiger Versuche mit verschiedenen Eiweißkörpern zusammengestellt. Alle Werte beziehen sich auf 100 g Protein¹⁰.

	Gehalt an aromatischen Aminosäuren		Theoretische Hs-Menge	Beobachtete Hs-Vermehrung	
	Tyrosin	Phenylalanin		FALTA ⁸	GROSS u. ALLARD ⁹
Casein	6,7	3,2	9,5	8,3, 8,7	12,8
Fibrin	4,7	2,5	6,9	8,0, 8,26	
Oxyhämoglobin	2,7	4,5	7,1	7,0	
Blutglobulin	2,5	3,84	6,2	5,73, 5,93	
Serumalbumin	2,1	3,08	5,1	5,5, 6,4	
Ovalbumin	4,2	4,4	8,4	3,15, 3,7	
Bence-Jones-Protein	5,87	4,92	10,5		28,9

Nach den Berechnungen von FALTA, der zuerst derartige vergleichende Untersuchungen ausgeführt hat, entspricht die Höhe der Hs-Ausscheidung im allgemeinen dem Gehalte an den beiden aromatischen Bausteinen: nur fand er sie in der Regel um $1 \cdot 10^{-1} \frac{1}{2}$ g größer als dem von ihm theoretisch berechnetem Wert entsprach. Er bezog dies darauf, daß die von ihm der Berechnung zugrunde gelegten Zahlen für den Tyrosin- und Phenylalanin Gehalt der Proteine — nach der damals allein gebräuchlichen gravimetrischen Methode gewonnen — nur Minimalwerte vorstellten. Die obige Tabelle, in welche die Tyrosinwerte nach den Ergebnissen der colorimetrischen Methode — soweit diese bisher angewendet wurde —

¹ LANGSTEIN, L. u. E. MEYER: Dtsch. Arch. klin. Med. **78**, 161 (1903).

² FROMHERZ, K.: Inaug.-Dissert. Freiburg 1908.

³ ZIMPER: Inaug.-Dissert. Würzburg 1903.

⁴ Siehe E. ABDERHALDEN, B. BLOCH u. RONA: Hoppe-Seylers Z. **52**, 444 (1907).

⁵ FROMHERZ, K.: Inaug.-Dissert. Freiburg 1908.

⁶ UMBER u. BÜRGER: Zitiert auf S. 852.

⁷ LANGSTEIN, L. u. E. MEYER: Dtsch. Arch. klin. Med. **78**, 161 (1903).

⁸ FALTA, W.: Dtsch. Arch. klin. Med. **81**, 231 (1904).

⁹ GROSS, O. u. E. ALLARD: Z. klin. Med. **64**, 359 (1907).

¹⁰ Die Versuche mit Darreichung von Gelatine, in denen sich N-Retentionen ergaben (FALTA, ABDERHALDEN), sind in die Tabelle nicht aufgenommen worden.

aufgenommen sind¹, ergibt für die von FALTA beobachteten Steigerungen der Hs-Ausscheidung ebenfalls leidlich gute Übereinstimmung mit den theoretisch berechneten Werten; nur beim Ovalbumin bleibt die festgestellte Vermehrung stark hinter der zu erwartenden zurück. Die Steigerungen der Hs, die sich aus den beiden Versuchen von GROSS und ALLARD berechnen lassen, sind dagegen beträchtlich größer, besonders in dem Versuch mit BENCE-JONESSchem Eiweiß. Eine befriedigende Erklärung hierfür kann noch nicht gegeben werden. Man könnte daran denken, daß vielleicht doch Verschiedenheiten in der Bestimmungstechnik der Hs dabei eine Rolle spielen. Im Falle des BENCE-JONESSchen Proteins könnten auch toxische Wirkungen in Betracht kommen. Leichter zu erklären sind die viel geringeren Steigerungen, die sich aus den älteren Versuchen von LANGSTEIN und MEYER berechnen lassen: sie sind wahrscheinlich auf ungenügende Resorption der gegebenen sehr großen Eiweißmengen zurückzuführen.

FALTA hat gezeigt, daß zugelegte Eiweißkörper nur insoweit die Hs-Ausscheidung steigern, als sie im Organismus zur Zersetzung gelangen. Wenn er einer längeren eiweißarmen Ernährungsperiode eine eiweißreiche Kost folgen ließ, so stieg nach bekannten Gesetzen die N-Ausscheidung zwar beträchtlich an, aber ein erheblicher Teil des zugelegten N wurde retiniert und kam offenbar als Eiweiß zum Ansatz. Ganz analog verhielt sich dabei die Ausscheidung der Hs: sie stieg in gleichem Maße an wie die des N, so daß das Verhältnis Hs:N unverändert blieb. Zweifellos ist die dem retinierten N entsprechende Menge von aromatischen Bausteinen mit dem Eiweiß zum Ansatz gekommen. Ähnlich verlief ein Versuch, in dem Eiweißansatz durch einen Aderlaß veranlaßt wurde. Für die Ausscheidung der Hs ist demnach nicht die resorbierte, sondern die im Körper zersetzte Menge von Eiweiß maßgebend.

Auch *Peptide*, welche aromatische Bausteine enthalten, steigern die Hs-Ausscheidung. Das ergaben Versuche von ABDERHALDEN, BLOCH und RONA² bei demselben Patienten, der auch FALTA zu seinen Untersuchungen gedient hatte. Die Steigerung betrug beim Glycyl-dl-Phenylalanin 49% der Theorie, beim dl-Phenylalanyl-glycin 64%, dl-Alanyl-dl-Phenylalanin 72%, dl-Phenylalanyl-dl-Alanin 42%, dl-Leucyl-dl-Phenylalanin 61% und beim Glycyl-l-tyrosin 58%. Das letztgenannte Peptid lieferte auch bei subcutaner Zufuhr Hs. Daß der Übergang dieser Peptide in Hs nicht quantitativ verlief, könnte — außer im Falle des Glycyl-l-tyrosins — daran liegen, daß die aromatischen Bausteine in racemischer Form zugegen waren.

Steigerung der Eiweißzersetzung im Körper durch Darreichung von *Schilddrüsensubstanz* führt zu einer Vermehrung der Hs-Ausscheidung (KOOPMANN³). In einem eigenen nicht veröffentlichten Versuch an dem von LANGSTEIN und MEYER beschriebenen Fall habe ich ebenfalls eine geringe Steigerung gefunden: Hs-Ausscheidung pro Tag:

5,4 — 5,5 — 5,9⁺ — 5,4⁺ — 5,7⁺ — 6,0⁺ — 6,0⁺ — 5,9⁺ — 6,1 — 6,5 — 6,5 — 6,0
— 6,1 — 5,9 — 5,4 — 5,4.

Die Tage der Schilddrüsenverabreichung sind durch ein Kreuz gekennzeichnet; man sieht, wie die Wirkung erst allmählich einsetzt, aber die Medikation um einige Tage überdauert. Die N-Ausscheidung ging dabei der Hs-Ausscheidung parallel, so daß der Quotient Hs : N unverändert blieb; also liefert das unter Thyreoidinwirkung mehr zersetzte Eiweiß eine Hs-Menge derselben Größenordnung wie die anderen Proteine.

GROSS und ALLARD⁴ haben im *Fieber* eine Hs-Vermehrung beobachtet, die erheblicher war als die der N-Ausscheidung; der Quotient stieg von ca. 68 bis

¹ Siehe O. FÜRTH in Asher-Spiros Erg. Physiol. **24**, 52 (1925).

² ABDERHALDEN, E., B. BLOCH u. P. RONA: Hoppe-Seylers Z. **52**, 435 (1907). ABDERHALDEN, E. u. B. BLOCH: Ebenda **53**, 482 (1907).

³ KOOPMANN, J.: Ref. im Kongreßzbl. inn. Med. **42**, 491 (1926).

⁴ GROSS, G. u. E. ALLARD: Z. klin. Med. **64**, 359 (1907).

auf 83.3 an. Entweder ist also das im Fieber mehr zerfallende Eiweiß reicher an aromatischen Bausteinen oder aber — und das nehmen GROSS und ALLARD an — ein Teil der übrigen beim febrilen Eiweißzerfall entstehenden Aminosäuren wird im Körper zurückgehalten und weiter verwendet.

MITTELBACH¹ hat die Hs-Ausscheidung im *Hungerzustand* untersucht. Sie sank von einer Höhe von 4.66—6.69 g (bei gemischter Ernährung) auf 2.4—2.57 g (bei schmaler Kost) und dann bei 3tägigem fast völligem Hunger bis auf 1.5 g. Sie verschwand also nicht vollständig. Aus dem Versuch geht hervor, daß Hs nicht nur aus Nahrungseiweiß, sondern auch aus Körpereiweiß entstehen kann.

Ein weiterer Hungerversuch, der ein ganz unerwartetes Ergebnis lieferte, wurde von KATSCH¹ durchgeführt. Es handelte sich um einen 3¹/₂ Jahre alten kachektischen Knaben, der bei gemischter Kost 2—3 g Hs pro Tag ausgeschieden hatte (Quotient 47 : 100). Bei 3tägigem Hunger *verschwand die Hs vollständig* aus dem Urin, trotz erheblicher Zunahme der N-Ausscheidung (5—7 g). Aus dem während der Inanition zerfallenen Eiweiß war hier also keine Hs entstanden. KATSCH bringt diesen Befund in Zusammenhang mit dem gleichzeitigen Auftreten erheblicher Mengen von Acetonkörpern (1.455 g Aceton im Harn, ohne β -Oxybuttersäure). Eine Bestätigung dieser Deutung lieferte ein anderer, 2 Jahre später bei demselben Knaben durchgeführter Versuch mit eiweißreicher aber *kohlehydratfreier Kost*. Mit dem Auftreten starker Acidose (bis 4.826 g Ges.-Aceton pro Tag) sank die Hs-Ausscheidung auf ein Minimum ab (0.08 g pro Tag bei 5.1 gN, Quotient also 1.5 : 100). Als der Knabe später während einer fieberhaften Erkrankung (Encephalitis lethargica) wieder eine Ketonurie bekam, zeigte sich ebenfalls ein Absinken der Hs (auf 0.9 g, Quotient 21 : 100). KATSCH vertritt die Auffassung, daß die eingeschränkte Umsetzung der Kohlehydrate, die zur Acetonkörperausscheidung führt, auch den Stoffwechsel der aromatischen Aminosäuren beeinflußt. Er erblickt darin ein sinnfälliges Beispiel für die enge Verkettung der verschiedenen Komponenten des Stoffwechsels (Eiweiß-, Fett- und Kohlehydratstoffwechsel). Er nimmt an, daß im Zustand der Acidose der Alkaptonuriker imstande sei, die aromatischen Eiweißkomplexe zu Acetonkörpern abzubauen, und zwar auf einem Wege, der nicht über Hs führt. Ein Beweis dafür, daß die ausgeschiedenen Acetonkörper wirklich zum Teil aus zersetztem Tyrosin und Phenylalanin stammten, liegt allerdings nicht vor. Auch KOOPMANN² berichtet über einen Fall, in dem Entziehung von Kohlehydraten die Hs-Ausscheidung verminderte. Die besonders starke Wirkung im Falle von KATSCH dürfte damit zu erklären sein, daß es sich um ein Kind handelte; Kinder neigen bekanntlich viel mehr zu Acidose als Erwachsene.

Die Hs-Ausscheidung bei *eiweißarmer kohlehydratreicher Kost* wurde wiederholt geprüft. LANGSTEIN und MEYER fanden bei „Fett-Kohlehydratkost“ eine Verminderung der Hs, die aber nicht stärker war als die des N, so daß der Quotient nicht abnahm. Die N-Ausscheidung ging übrigens in diesen kurzdauernden Perioden nicht unter 6.75 g herunter. KATSCH fand bei seinem alkaptonurischen Kinde unter Kohlehydratfettkost außerordentlich niedrige Hs-Ausscheidung (meist unter 0.1 g, Quotient meist unter 10); doch fällt auf, daß gleichzeitig eine nicht unerhebliche Acetonkörperausscheidung bestand, die sonst bei kohlehydratreicher Kost nicht beobachtet wird. Ich selbst habe in einem gemeinsam mit P. SACHS durchgeführten Eiweißminimumversuch bei einer alkaptonurischen

¹ MITTELBACH: Dtsch. Arch. klin. Med. **71**, 50 (1901). — KATSCH, G.: Ebenda **127**, 210 (1918); **134**, 59 (1920).

² KOOPMANN, J.: Geneesk. Bl. (holl.) **24**, 289 (1925); zitiert nach Kongreßzbl. inn. Med. **43**, 491 (1926).

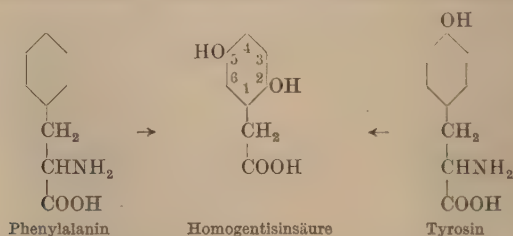
Patientin einen erheblichen Rückgang der Alkaptonausscheidung gefunden (von 1,88 auf 0,29 g; Quotient von 33 auf 13,9; erreichte N-Ausscheidung im Urin 2,18 g). Diese (auch relativ berechnet) starke Herabsetzung der Hs-Ausscheidung im Eiweißminimum läßt sich am einfachsten so deuten, daß eine verhältnismäßig große Menge der aromatischen Bausteine für wichtige stoffliche Bedürfnisse des Körpers (Bildung von Adrenalin, Pigment, Thyroxin) Verwendung findet.

Nachdem die aromatischen Aminosäuren als die Muttersubstanzen der Hs festgestellt worden waren, ergab sich die Frage, welche *Zwischenstufen* bei dieser Umwandlung durchlaufen werden. Betrachtet man die Formel der 3 Substanzen, so zeigt sich, daß beim Phenylalanin folgende Veränderungen vor sich gehen müssen:

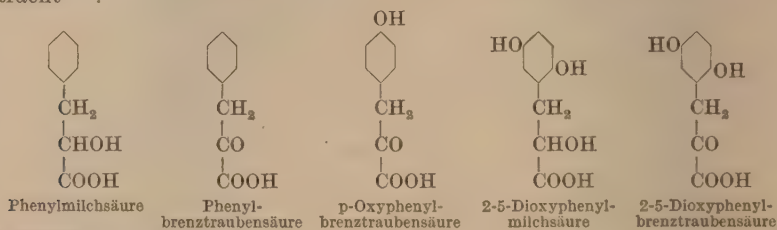
1. in der Seitenkette eine Verkürzung von drei auf zwei Glieder, wobei gleichzeitig der N zu Verlust geht;

2. im Kern eine Oxydation, indem die beiden in o- und m-Stellung stehenden H-Atome hydroxyliert werden.

Beim Tyrosin erscheinen die Veränderungen insofern komplizierter, als hier gleichzeitig die in p-Stellung vorhandene OH-Gruppe verschwindet.



Um die Zwischenstufen kennenzulernen, hat man eine große Reihe von Abkömmlingen der beiden aromatischen Aminosäuren, fast ausschließlich Carbonsäuren, an Alkaptonuriker verabreicht. Nur wenige haben die Menge der ausgeschiedenen Hs gesteigert und kommen deshalb als intermediäre Produkte in Betracht^{1, 2}:



¹ NEUBAUER, O. u. W. FALTA: Hoppe-Seylers Z. **42**, 81 (1904). — NEUBAUER, O.: Dtsch. Arch. klin. Med. **95**, 211 (1909).

² Mit negativem Ergebnis wurden geprüft: Im Kern nicht hydroxylierte Substanzen: Phenylpropionsäure [EMBDEN, H.: Hoppe-Seylers Z. **18**, 304 (1893). — MITTELBACH: Zitiert auf S. 857], Zimtsäure [NEUBAUER, O. u. W. FALTA: Hoppe-Seylers Z. **42**, 81 (1904)], Phenyl- β -milchsäure (ebenda), Phenylglycerinsäure (ebenda), Phenyl- α -aminobuttersäure (K. FROMHERZ: Zitiert auf S. 855), Phenylelessigsäure [H. EMBDEN, MITTELBACH: Zitiert auf S. 852 u. 857], m-Tolylessigsäure [FROMHERZ u. HERMANN: Hoppe-Seylers Z. **89**, 113 (1914); **91**, 194 (1914)], m-Tolylalanin (ebenda), p-Tolylalanin [DAKIN: J. of biol. Chem. **8**, 11 (1910/11). — DAKIN u. WAKEMANN: Ebenda **9**, 139 (1911). — FROMHERZ u. HERMANN: Zitat s. oben], p-Aminophenylalanin (?) [L. BLUM: Hoppe-Seylers Z. **67**, 192 (1910)], p-hydroxylierte Substanzen: p-Oxyphenylpropionsäure [O. NEUBAUER: Dtsch. Arch. klin. Med. **95**, 211 (1909)], p-Oxyphenyl- α -milchsäure (ebenda), p-Cumarsäure (NEUBAUER u. FALTA: Zitat oben), p-Oxyphenylelessigsäure [BLUM: 24. Kongr. inn. Med., S. 240 (1907)], 3-Aminotyrosin [E. ÄBDERHALDEN u. R. MASSINI: Hoppe-Seylers Z. **66**, 140 (1910)], 3,5-Dibromtyrosin [E. ÄBDER-

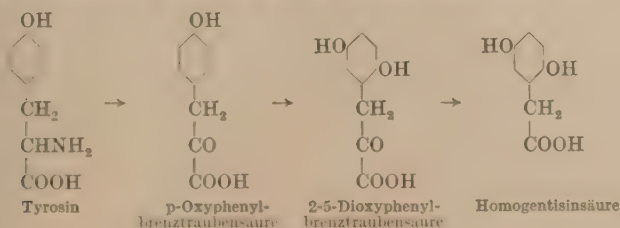
Das sind durchaus Substanzen, in welchen die 3 gliedrige Seitenkette des Phenylalanins resp. des Tyrosins noch nicht verkürzt ist; keine der zahlreichen untersuchten Substanzen mit nur 2 gliedriger Seitenkette hat die Hs-Ausscheidung gesteigert (außer Homogentisinsäure selbst). Die Anwesenheit einer 3 gliedrigen Seitenkette allein genügt aber nicht, um eine aromatische Säure zur Alkaptonvermehrung zu befähigen. Am mittleren C-Atom (α -Kohlenstoffatom) muß eine Substitution durch die NH_2 -, Keto- oder die OH-Gruppe statthaben. Im Falle des Tyrosins genügt die OH-Gruppe nicht (p-Oxyphenylmilchsäure geht nicht in Hs über). Ferner darf im Ring entweder keine Substitution vorliegen oder nur eine solche durch OH in der p-Stellung oder durch 2 OH-Gruppen in 2-5-Stellung.

So haben vor allem die untersuchten einfachen Phenylfettsäuren (Phenylpropionsäure, Phenyllessigsäure) negative Ergebnisse geliefert. Daraus ergab sich die Ablehnung einer „reduktiven Desaminierung“ des Phenylalanins und Tyrosins im Organismus (s. S. 781). Daraus, daß die dem Tyrosin zugehörige Alkoholsäure kein Alkapton lieferte, wohl aber die Ketonssäure, resultierte der Schluß auf das Vorkommen einer oxydativen Desaminierung (s. S. 782, 784).

Welche weiteren Folgerungen für den Weg der Alkaptonbildung ergeben sich aus diesen Verfütterungsversuchen?

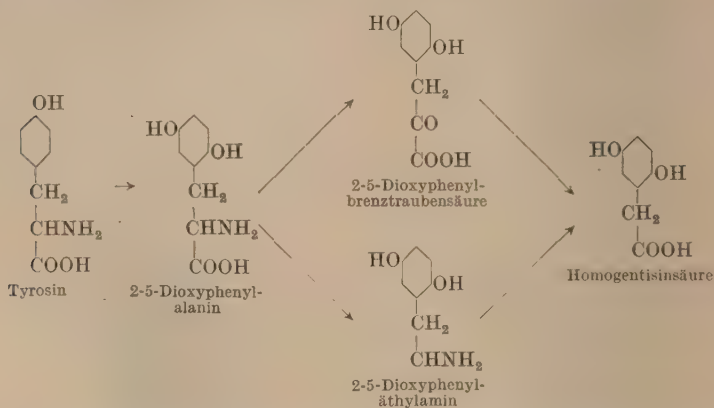
Diese Frage soll zunächst für das Tyrosin erörtert werden. Da nur Säuren mit 3gliedriger Seitenkette als Vorstufen der Hs in Betracht kommen, so muß die Verkürzung der Seitenkette als der letzte Vorgang bei der Hs-Bildung angenommen werden. Die Hydroxylierung im Kern muß ihr jedenfalls vorangehen; vermutlich auch die Desaminierung.

Nicht sicher zu entscheiden ist die zeitliche Aufeinanderfolge von Veränderung im Kern und von Desaminierung. Der Vortritt des Desaminierungsprozesses scheint deshalb wahrscheinlicher, weil auch im Kern noch nicht veränderte, aber desaminierte Säuren (Phenylmilchsäure, Phenylbrenztraubensäure, Oxyphenylbrenztraubensäure) Hs bilden, und weil auch bei anderen Aminosäuren (Tryptophan, Alanin, Histidin) die Ammoniakabspaltung offenbar sehr frühzeitig erfolgt. Die wichtigste Stütze ergibt sich aber aus dem Befund von Oxyphenylbrenztraubensäure im Urin von Kaninchen, denen große Tyrosinmengen zugeführt worden sind (s. S. 783); in gleichem Sinn spricht das Auftreten der p-Oxyphenyl- α -milchsäure unter bestimmten pathologischen Bedingungen. Danach würde die Umwandlung nach folgendem Schema stattfinden:

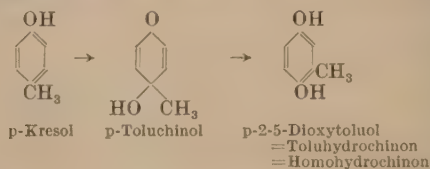


HALDEN, B. BLOCH u. P. RONA: Ebenda **52**, 435 (1907)], 3-5-Dijodtyrosin (ebenda), m-Methyltyrosin (FROMHERZ u. HERMANN: Zitat oben), o-hydroxylierte Verbindungen: p-Tyrosin (L. BEUM; Hofmeisters Beitr. **11**, 143 (1908)], o-Oxyphenylbrenztraubensäure (NEUBAUER; Zitat oben), o-Oxyphenyl- α -milchsäure (ebenda), o-Cumarsäure (NEUBAUER u. FALTA; Zitat oben), Cumarin (ebenda), o-Oxyphenyllessigsäure (L. BEUM; Kongreßzbl. inn. Med. Zitat oben), m-hydroxylierte Substanzen: m-Tyrosin (L. BEUM; Kongreßzbl. inn. Med. Zitat oben), m-Oxyphenylbrenztraubensäure (NEUBAUER; Zitat oben), m-Oxyphenyl- α -milchsäure (ebenda), m-Oxyphenyllessigsäure (BEUM; Zitat oben), 3-4-hydroxylierte Substanzen: Kaffeesäure (NEUBAUER u. FALTA; Zitat oben), Protocatechinsäure (ebenda).

Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß die Veränderung im Ring *zuerst* stattfindet, die Desaminierung und die Kürzung der Seitenkette ihr erst folgen (die beiden letztgenannten Prozesse vielleicht auch in umgekehrter Reihenfolge). Dabei würde das 2-5-Dioxyphenylalanin resp. das 2-5-Dioxyphenyläthylamin als Zwischenprodukt auftreten; auf ihr Verhalten beim Alkaptonuriker sind diese Substanzen noch nicht untersucht worden. Diese Art der Hs-Bildung mit ihren 2 Alternativen ließe sich in folgender Weise wiedergeben:



Ein besonderes Interesse verdient die in jedem Falle notwendige merkwürdige *Veränderung im Kern*. Die vorhandene OH-Gruppe in p-Stellung verschwindet, dafür treten 2 OH-Gruppen auf, in o- und in m-Stellung. Das Verschwinden der p-OH-Gruppe (oder anders ausgedrückt: die Wanderung der Seitenkette) erschien BAUMANN so erstaunlich, daß er glaubte, eine solche Veränderung auf Bakterientätigkeit im obersten Teil des Dünndarms zurückführen zu müssen. In der Tat wäre die Reduktion einer phenolischen OH-Gruppe im Tierkörper etwas Unhörtes (sie ist allerdings auch von Bakterien nicht bekannt). Doch ist die BAUMANNsche Hypothese unhaltbar geworden (s. S. 862). E. MEYER¹ hat darauf hingewiesen, daß das Verschwinden der p-OH-Gruppe wohl gar nicht als Reduktion aufzufassen ist, sondern als eine *Verschiebung*. Er berief sich dabei auf eine vollkommen analoge, von BAMBERGER² entdeckte Reaktion in vitro: die Umlagerung von p-Tolylhydroxylamin in Toluhydrochinon bei Behandlung mit heißer verdünnter Schwefelsäure; als Zwischenstufe tritt dabei ein *Chinol* auf. Noch ähnlicher ist die ebenfalls von BAMBERGER³ beschriebene Oxydation von p-Kresol durch CAROSches Reagens über die Stufe des Toluchinols zu Toluhydrochinon.



¹ MEYER, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **70**, 443 (1901). — Siehe auch E. FRIEDMANN: Hofmeisters Beitr. **11**, 304 (1908).

² BAMBERGER: Ber. dtsh. chem. Ges. **28**, 245 (1895).

³ BAMBERGER: Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 2031 (1903); **40**, 1893 (1907). — Siehe auch KUMAGAI u. WOLFFENSTEIN: Ebenda **41**, 297 (1908). Ono, K.: Helvet. chim. Acta **10**, 45 (1927).

Hierbei handelt es sich um genau dieselbe Veränderung im Kern wie bei der Umwandlung des Tyrosins in Hs: Oxydation mit Verschiebung der p-gestellten Phenolgruppe, so daß ein 2.5-Phenol, also ein Hydrochinonderivat, entsteht. Die Vorstellung ist wohl begündet, daß die Hs-Bildung im Organismus in der Tat nach dem Muster der BAMBERGERSchen Reaktion verläuft. Ein direkter Beweis steht allerdings noch aus, insbesondere auch ein Versuch über das Verhalten der (derzeit noch nicht bekannten) Chinole des Tyrosins und der p-Oxyphenylbrenztraubensäure¹. FROMHERZ und HERMANNs ist es in Versuchen mit anderen Chinolen an normalen Tieren und an einem Alkaptonuriker nicht geglückt, einen Übergang in Hydrochinonabkömmlinge zu erzielen²; doch sind solche negative Versuche mit körperfremden Substanzen ohne Beweiskraft.

Ist die Chinolhypothese richtig, so ist das Vorhandensein einer Phenolgruppe in p-Stellung zur Seitenkette nicht nur kein Hindernis für die Bildung einer 2.5-Dioxyverbindung (Hs), sondern sogar eine Voraussetzung.

Das ist von Bedeutung für die Beurteilung des Überganges des *Phenylalanins* in Hs. Die Veränderungen in der Seitenkette dürften hier in derselben Weise ablaufen wie beim Tyrosin. Für die Veränderungen im Kern könnte man den direkten Eintritt von zwei Phenolgruppen in Stellung 2 und 5 wohl annehmen, doch wäre eine solche Annahme recht unwahrscheinlich. Bei der Hydroxylierung des Benzolringes im Tierkörper ist in erster Linie die p-Stellung bevorzugt, in zweiter die o-Stellung (NOELTINGsche Regel³). Diese Regel hat auch für den alkaptonurischen Organismus Gültigkeit; denn nach Eingabe von Acetanilid wird — wie beim Normalen — im Urin positive Indophenolreaktion gefunden⁴. Man könnte sich nun vorstellen, daß zunächst die in zweiter Linie begünstigte Hydroxylierung in o-Stellung stattfindet, und dann die Hydroxylierung in p-Stellung zu dieser ersten OH-Gruppe folgt. Das ist aber deshalb auszuschließen, weil o-Tyrosin und o-Oxyphenylbrenztraubensäure *keine* Alkaptonbildner sind (ebenso wenig die entsprechenden m-Verbindungen). Es käme also höchstens ein gleichzeitiger „gekoppelter“ Eintritt der beiden OH-Gruppen in 2- und 5-Stellung in Frage; für einen solchen Vorgang ist aber kein Analogon bekannt. Dagegen ist die Hydroxylierung in p-Stellung etwas ganz Gewöhnliches: sie ist speziell für das Phenylalanin dadurch erwiesen, daß dieses das Tyrosin bei der Ernährung zu vertreten vermag (s. S. 771), und noch schlagkräftiger durch das Auftreten von l-Tyrosin bei Durchblutung der Leber mit dl-Phenylalanin⁵. Die Umwandlung der p-Verbindung in eine 2.5-Verbindung ist aber im Falle des Tyrosins ohnehin zu fordern. So wird man für das Phenylalanin eine Hydroxylierung in p-Stellung und dann dieselbe Umlagerung über das Chinol annehmen dürfen wie beim Tyrosin. Fraglich ist, ob diese Hydroxylierung beim Phenylalanin selbst einsetzt und so zum Tyrosin führt, oder erst nach der Desaminierung zu Phenylbrenztraubensäure. Da in der isolierten Leber der Übergang von Phenylalanin in Tyrosin direkt beobachtet worden ist, andererseits die Phenylbrenztraubensäure im Gegensatz zu Phenylalanin und zu Tyrosin im überlebenden Organ kein Aceton bildet (s. S. 784 Anm. 3), so ist der erstere Weg der wahrscheinlichere; vielleicht werden beide Wege beschritten.

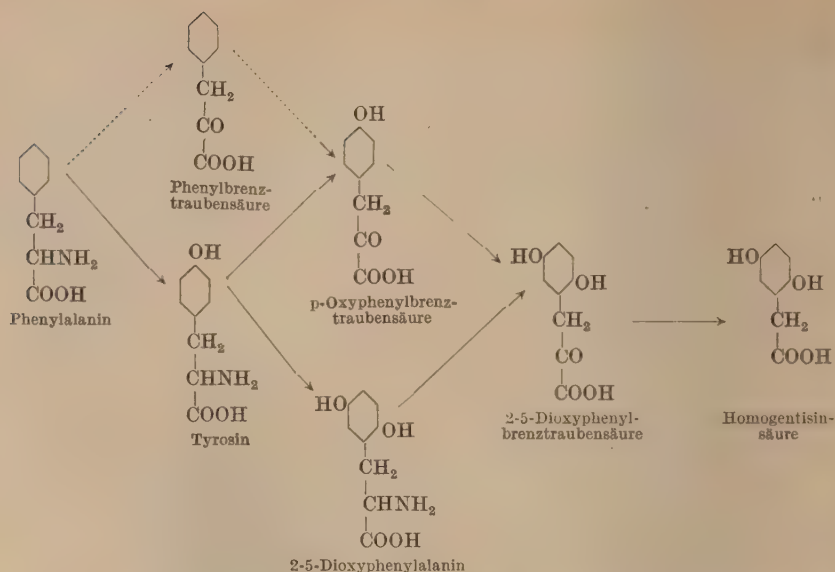
¹ THANNHAUSER (Inaug.-Dissert. München 1910) erhielt bei der Oxydation von p-Oxyphenylbrenztraubensäure mit Kaliumpersulfat in saurer Lösung eine Substanz, die als Phenylhydrazinverbindung isoliert wurde und nach ihrem C- und N-Gehalt wahrscheinlich das Anhydrid des Chinols der Hs war.

² FROMHERZ, K. u. L. HERMANNs: Hoppe-Seylers Z. **91**, 194 (1914).

³ NOELTING: Ber. dtsh. chem. Ges. **9**, 1797 (1876).

⁴ NEUBAUER, O.: Zitiert auf S. 858.

⁵ EMBDEN, G. u. K. BALDES: Biochem. Z. **55**, 301 (1913).



Wie schon erwähnt, haben WOLKOW und BAUMANN die Hypothese aufgestellt, die Bildung der Hs aus Tyrosin beim Alkaptonuriker sei das Werk von *Bakterien* im obersten Dünndarm. Diese Annahme hat sich nicht halten lassen. Es gelang nicht, Bakterien aufzufinden, die diese Umwandlung bewirken konnten, oder Hs in den Faeces nachzuweisen. Darmdesinfizierende Mittel beeinflussten die Höhe der Hs-Ausscheidung in keiner Weise¹. Wenn Tyrosin und Phenylalanin im Darm zu Hs abgebaut würden, so könnte der Organismus bei dem Mangel an diesen lebenswichtigen, von ihm nicht herstellbaren Eiweißbausteinen (s. S. 771) wohl gar nicht existieren. Untersuchungen haben gezeigt, daß der Organismus des Alkaptonurikers keineswegs an aromatischen Aminosäuren verarmt ist². Unter den Spaltungsprodukten der Bluteiweißkörper finden sie sich in normaler Menge; das Tyrosin ebenso in Haaren und Nägeln. Dazu kommt, daß auch bei eiweißreicher Kost noch Hs ausgeschieden wird (s. S. 857), und daß Glycyltyrosin auch bei subcutaner Injektion die Hs-Menge des Harns steigert.

Bei der Alkaptonurie muß es sich demnach um eine echte *Störung des Körperstoffwechsels* handeln, und zwar des *Abbaues* der aromatischen Aminosäuren.

Ist die Homogentisinsäure ein Zwischenprodukt des normalen Stoffwechsels? Mit anderen Worten: Ist die Alkaptonurie als eine einfache *Hemmung* eines physiologischen Stoffwechselprozesses aufzufassen oder liegt bei ihr ein „falscher Weg“ vor?

In dieser für die Auffassung der Alkaptonurie und besonders für ihre Verwertung zur Aufklärung der physiologischen Vorgänge grundlegenden Frage haben zuerst GARNIER und VOIRIN³ die Vermutung geäußert, der Übergang von Tyrosin

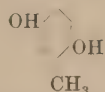
¹ EMBDEN, H.: Hoppe-Seylers Z. **18**, 304 (1893).

² ABDERHALDEN, E. u. W. FALTA: Hoppe-Seylers Z. **39**, 143 (1903). — ABDERHALDEN, E., B. BLOCH u. P. RONA: Ebenda **52**, 435 (1907). — ABDERHALDEN, E. u. B. BLOCH: Ebenda **53**, 464 (1907).

³ GARNIER u. VOIRIN: Arch. de Phys., V. S., **4**, 225 (1892). — MITTELBACH: Zitiert auf S. 857. — FALTA, W.: Dtsch. Arch. klin. Med. **81**, 231 (1904). — GARROD, A. E.: Inborn errors: Zitiert auf S. 854. — NEUBAUER, O.: Zitiert auf S. 854.

in Hs stelle einen *normalen* Stoffwechselvorgang dar. Die gleiche Ansicht wurde von MITTELBACH, FALTA, NEUBAUER u. a. vertreten. Sie ist durch gute Gründe gestützt:

Die Hs benimmt sich im Körper des Gesunden wie ein physiologisches Zwischenprodukt. Während fast alle anderen aromatischen Säuren unverbrennlich sind und — meist in gebundener Form — zur Ausscheidung kommen, wird sie vom Normalen in recht erheblichem Ausmaße zerstört. Sie erfüllt damit die Hauptbedingung, die an ein Zwischenprodukt des normalen Stoffwechsels gestellt werden muß. So fand H. EMBDEN¹, daß von 4 g einem gesunden Menschen zugeführter Hs nichts im Harn wiedererschien, von 8 g nur 1,09 g. STIER¹ fand nach Eingabe von 6 g 0,552 g im Harn. In 4 Versuchen von FALTA¹ erschien von 8 resp. 12 g Hs nichts im Urin. Andere Autoren hatten ähnliche Resultate. In einigen Fällen zeigten die Harnе die Eigenschaft, nachzudunkeln, ohne daß sich in ihnen Hs nachweisen ließ: KATSCH spricht in solchen Fällen von „Alkaptochromogenen“. WOLKOW und BAUMANN¹, sowie H. EMBDEN¹ haben auch am Hund gezeigt, daß der normale Organismus zugeführte Hs zerstört; nach Zufuhr größerer Mengen per os erschien hier im Urin Homohydrochinon (Toluhydrochinon), als ein augenscheinlich durch Decarboxylierung (im Darm?) gebildetes Umwandlungsprodukt.



Die Zerstörbarkeit der Hs im normalen Körper wäre nun noch kein zureichender Grund, sie als normales Zwischenprodukt anzuerkennen. Es kommt aber hinzu, daß sie vom Alkaptonuriker nicht angegriffen, sondern fast quantitativ ausgeschieden wird. So fand H. EMBDEN² von 10 g Hs, die er einem Patienten gab, 7,5 g = 75% im Harn wieder; FALTA² von 7,8 g Hs 7,04 g = 90%; NEUBAUER² von 4,44 g (wasserfreier) Hs 4,5 g = 92%; FROMHERZ und HERMANN² 93%. Das sind fast quantitative Ausbeuten, wenn man bedenkt, daß ein gewisser Teil der gegen Sauerstoff so empfindlichen Substanz schon vor der Resorption im Darm zerstört werden dürfte.

Mit dieser Unfähigkeit des Alkaptonurikers, Hs zu zerstören, ist ein wesentlicher Unterschied gegenüber dem Verhalten des Normalen festgelegt, und zwar ein Unterschied, der allein ausreicht, die Ausscheidung der Hs verständlich zu machen, sofern diese ein physiologisches Zwischenprodukt ist. Wollte man auch schon die Bildung der Hs beim Alkaptonuriker als einen pathologischen Vorgang ansehen, so würde eine zweifache Abweichung vom Gesunden angenommen werden, eine abnorme Entstehung und eine Unfähigkeit zur Zerstörung. Man wird der einfacheren Annahme einer *einzig*en Störung den Vorzug geben müssen, solange nicht zwingende Gründe sie unhaltbar machen.

Mit der Deutung der Hs als eines normalen Zwischenproduktes stimmt überein, daß sie im diabetischen Organismus und in der überlebenden Leber ebenso Acetonkörper liefert wie Tyrosin und Phenylalanin (s. S. 864).

Die Auffassung der Alkaptonurie als einer einfachen Hemmung normaler Abbauprozesse wäre sicher bewiesen, wenn es gelänge, die Hs auch im nicht alkaptonurischen Organismus aufzufinden. Das ist bisher nur in einem einzelnen

¹ EMBDEN, H.: Hoppe-Seylers Z. **18**, 304 (1893/4). — STIER: Inaug.-Dissert. Berlin 1897. — FALTA, W.: Zitiert auf S. 862. — NEUBAUER, O.: Zitiert auf S. 854. — GROSS: Biochem. Z. **61**, 165 (1914). — KATSCH u. G. NÉMET: Zitiert auf S. 851. — WOLKOW u. BAUMANN: Hoppe-Seylers Z. **15**, 228 (1891).

² EMBDEN, H.: Zitiert unter 1). — FALTA: Zitiert auf S. 862. — NEUBAUER: Zitiert auf S. 854. — FROMHERZ u. L. HERMANN: Hoppe-Seylers Z. **91**, 194 (1914).

Fälle unter besonderen Verhältnissen gelungen: ABDERHALDEN¹ hat nach Verabreichung großer Mengen Tyrosin (50 g) bei einem gesunden Manne im Harn Hs nachweisen können; bei anderen Versuchspersonen wurden negative Resultate erhalten.

Bevor auf die Einwendungen eingegangen wird, die *gegen* die Rolle der Hs als eines normalen intermediären Produktes erhoben worden sind, soll die Frage besprochen werden, *welcher Art die Hemmung wäre*, die bei der Alkaptonurie vorliegen dürfte, und wie man sich den *weiteren physiologischen Abbau der Homogentisinsäure* vorstellen kann.

GROSS² hat folgende wichtige Beobachtung mitgeteilt: Normales tierisches und menschliches Blutserum sei imstande, zugesetzte Hs zu zerstören, Blutserum von Alkaptonuriker dagegen nicht. Er fand weiter, daß das normale Blutserum durch längeres Erhitzen auf 50–60° diese seine Fähigkeit der Hs-Zerstörung verliere; er nahm daher im normalen Blutserum ein besonderes Hs-zerstörendes Ferment an; sein Fehlen beim Alkaptonuriker sei die Ursache der Unangreifbarkeit der Hs und damit ihres Übertrittes in den Harn.

Es ist jedoch sehr fraglich geworden, ob diese einfache Deutung aufrecht erhalten werden kann. KATSCH und STERN³ haben die Ergebnisse von GROSS insofern bestätigen können, als auch sie feststellten, daß normales Serum Hs zerstört, Alkaptonurikerserum nicht. Sie fanden aber, daß Erhitzen dies Hs-zerstörende Vermögen *nicht* beeinflusst; ferner, daß Hs, auch wenn man sie zu Ultrafiltrat von normalem Blutserum, zu enteiweißtem Blutserum, ja selbst zu destilliertem Wasser zusetzt, an Menge allmählich abnimmt, und zwar nur bei Gegenwart von Sauerstoff. Es handelt sich also um eine einfache nicht fermentative Oxydation durch den O der Luft. Daß die Hs bei Zusatz zu Alkaptonurikerserum — und auch zu enteiweißtem Alkaptonurikerserum — nicht zerstört wird, läßt nach KATSCH und STERN darauf schließen, daß hier ein *Hemmungstoff* vorhanden sein muß, der die Autoxydation der Hs verhindert. Seine Natur und seine Wirkungsweise bedürfen noch der Aufklärung.

Über die *Abbauprodukte*, die bei dem weiteren ungestörten Abbau der Hs auftreten, ist wenig bekannt. Schon oben wurde darauf hingewiesen, daß Tyrosin und Phenylalanin zu den *ketoplastischen* Aminosäuren gehören³. Ebenso liefert die Hs in der überlebenden Leber Aceton, und dasselbe gilt auch für die p-Oxyphenylbrenztraubensäure (p-Oxyphenylmilchsäure und Phenylbrenztraubensäure bilden dagegen kein Aceton⁴, Phenylmilchsäure nur wenig). Weiter liegt die Angabe von GROSS vor, daß bei der Zerstörung von Hs durch normales Blutserum eine flüchtige, Acetonreaktion gebende Substanz auftritt. Man wird daher mit aller gebotenen Reserve annehmen dürfen, das der *weitere Abbau der Homogentisinsäure über die Acetonkörper geht*.

Über den Chemismus dieser weiteren Umwandlung in Acetonkörper kann man derzeit nur Vermutungen äußern. Jedenfalls muß dabei der *Benzolring aufgesprengt* werden. Es ist wahrscheinlich, daß diese „Cyclorhexis“ an Stellen erfolgt, die von vornherein schon gelockert sind. NEUBERG⁵ wies darauf hin, daß die Dioxymbenzole öfter nach einer der tautomeren Diketoformel reagieren. Ferner liegt es — in Analogie mit dem Verhalten der Brenzkatechinderivate bei der

¹ ABDERHALDEN, E.: Hoppe-Seylers Z. **77**, 454 (1912).

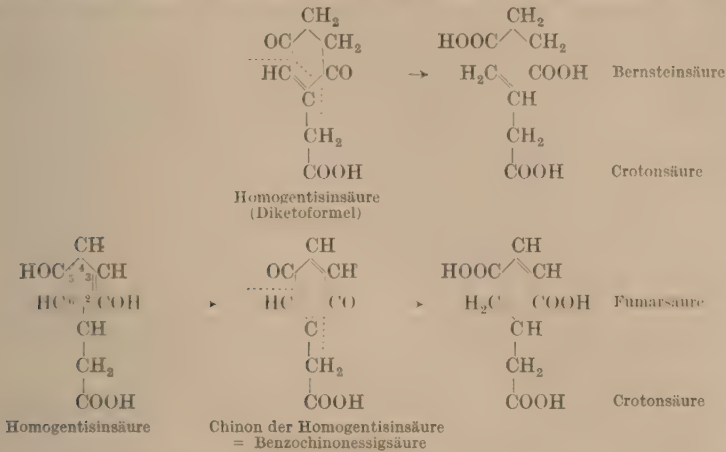
² GROSS, O.: Biochem. Z. **61**, 165 (1914). — STERN, G.: Inaug.-Dissert. Frankfurt 1925. — KATSCH, G. u. G. STERN: Dtsch. Arch. klin. Med. **151**, 329 (1926).

³ EMBDEN, G., H. SALOMON u. F. SCHMIDT: Zitiert auf S. 849. — THANNHAUSER, S. J. u. MARKOVICZ: Klin. Wschr. **4**, 2093 (1925).

⁴ NEUBAUER, O. u. W. GROSS: Hoppe-Seylers Z. **67**, 219 (1910). — SCHMITZ: Biochem. Z. **28**, 117 (1910). — EMBDEN, G. u. K. BALDES: Ebenda **55**, 301 (1913).

⁵ NEUBERG, C. in Oppenheimers Handb. d. Biochem., 1. Aufl., **4** 11, 370 (1910).

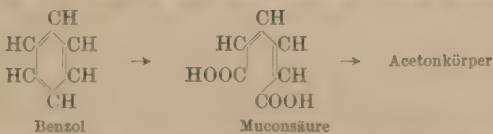
Tyrosinasewirkung (s. unten) — nahe, daß als nächstes Oxydationsprodukt der Homogentisinsäure ihr Chinon auftritt. In beiden Fällen würden die CO-Gruppen günstige Angriffspunkte für eine Sprengung des Ringes darbieten. Bei einem



Bruch des Ringes im Sinne der punktierten Linien unter Aufnahme von 2 Mol. H_2O würde aus der COOH-Gruppe, dem α -Kohlenstoffatom und den C-Atomen 1 und 2 des Ringes Crotonsäure entstehen können, die als Acetessigsäurebildner bekannt ist. Gegen diese Vorstellung könnte man anführen, daß die restlichen 4 C-Atome des Ringes dabei wohl als Bernsteinsäure resp. als Fumarsäure auftreten würden, von denen im diabetischen Organismus Zuckerbildung erwartet werden müßte. Die aromatischen Aminosäuren liefern aber im Organismus *keinen Zucker* (s. S. 826).

EMBDEN, SALOMON und SCHMIDT¹ haben eine andere Vorstellung für die Aufspaltung des Ringes entwickelt. In Übertragung der KNOOPschen Regel von der β -Oxydation denken sie an eine Oxydation am Kohlenstoff 1 des Ringes mit folgender Abspaltung der Seitenkette und Sprengung des Ringes. Nach dieser Vorstellung würde die Seitenkette kein Material für die Acetonkörperbildung liefern.

Daß unter Umständen die 6 Kohlenstoffatome des Benzolringes allein imstande sind, Aceton zu bilden, ergibt sich aus folgendem: JAFFÉ² hat gefunden, daß Benzol im Organismus des Kaninchens und des Hundes zum Teil aufgespalten und als *Muconsäure* ausgeschieden wird. Weiter haben HENSEL und RIESSER festgestellt, daß Muconsäure in der überlebenden Leber Acetonkörper liefert.



Auch der Benzolring des Acetophenons wird im Tierkörper (auf einem nicht bekannten) Weg z. T. zerstört³.

¹ EMBDEN, G., H. SALOMON u. F. SCHMIDT: Zitiert auf S. 849.

² JAFFÉ, R.: Hoppe-Seyler's Z. **62**, 58 (1909). — HENSEL, M. u. O. RIESSER: Ebenda **88**, 38 (1913).

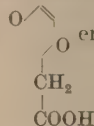
³ THIERSCHER, H. u. K. DAIBER: Hoppe-Seyler's Z. **130**, 380 (1923).

Acetonkörperbildung aus den aromatischen Aminosäuren kann, wie es scheint, auch auf einem Wege erfolgen, der nicht über Hs führt (s. S. 868, 871).

Im Organismus des Alkaptonurikers geht die Hs offenbar zu einem kleinen Teil in das dunkle *Ochronosepigment* über, das die Verfärbung der Knorpel bewirkt. Dieser Umwandlung dürfte allerdings nur ein verschwindender Teil der Hs verfallen, da die Ochronose, wenn sie überhaupt eintritt, offenbar viele Jahre zu ihrer Entwicklung braucht. Dieses Ochronosepigment verhält sich im wesentlichen wie ein „Melanin“. Es ist in Form von bräunlichen Körnchen im Gewebe, besonders in den Zellen, angelagert, löst sich in Alkalien, kann durch H_2O_2 gebleicht werden, ist N- und S-haltig. Die meisten Autoren kommen zu dem Schlusse, daß es den gewöhnlichen Melaninen nahesteht, aber nicht mit ihnen identisch ist¹. Es liegt nahe, diese Unterschiede darauf zu beziehen, daß die eigentlichen Melanine aus Tyrosin über Brenzkatechinderivate gebildet werden (s. S. 873), das Ochronosepigment über Hydrochinonabkömmlinge.

Bei der Bildung des Ochronosepigmentes spielen vielleicht Fermente mit. ABDERHALDEN und GUGGENHEIM² haben festgestellt, daß Hs durch „Tyrosinase“ aus *Russula delica* angegriffen wird. POULSON³ sowie HECKER und WOLF³ haben aus Knorpel ein tyrosinaseähnliches Enzym extrahieren können.

Über den chemischen Aufbau des Alkapton-Ochronosepigmentes und den Chemismus seiner Entstehung aus Hs ist fast nichts bekannt. O. ADLER⁴ hat das Pigment, das aus Hs durch Autoxydation in alkalischer Lösung entsteht, untersucht; es hat sauren Charakter und enthält C 55,13%, H 4,50%, O 40,37%.⁴ Doch ist dieser Farbstoff, den ADLER als „Alkaptonschwarz“ bezeichnet, schon seiner Zusammensetzung nach sicher nicht identisch mit dem N- und S-haltigen Ochronosepigment. Die Annahme von LIGNAC⁵, daß es sich beim Ochronosepigment um ein Polymerisationsprodukt nach Art der Merichinone handelt⁵, kann aus demselben Grunde nicht zutreffen. (Dagegen könnte das Alkaptonschwarz ein merichinonartiger Körper sein, wenn auch sein C-Gehalt höher ist, als sich für das eigentliche Merichinon der Hs berechnen läßt.) Man darf vermuten, daß aus Hs zunächst durch Oxydation Benzoichinonessigsäure



entsteht (analog der

ersten Phase der Melaninbildung aus „Dopa“, s. S. 873). Diese Säure reagiert, wie C. TH. MÖRNER⁶ gezeigt hat, mit Aminosäuren unter Farbstoffbildung. Ob es auch hier — wie bei der Bildung der eigentlichen „Melanine“ — zur Schließung von Indolringen kommt, ist noch nicht untersucht.

Das in den ochronotischen Knorpeln vorhandene Ochronosepigment ist wohl zweifellos als ein dem normalen Körper fremder Stoff aufzufassen. Es bietet ein typisches Beispiel einer „Parektropie infolge Hemmung“: Weil das Zwischen-

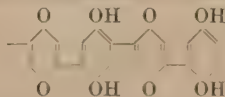
¹ POULSEN V.: Beitr. path. Anat. **48**, 346 (1910). — HUECK, W.: Ebenda **54**, 68 (1912). KLEINSCHMIDT, W.: Frankf. Z. Path. **28**, 73 (1922).

² ABDERHALDEN, E. u. GUGGENHEIM: Hoppe-Seylers Z. **54**, 831 (1908).

³ POULSEN, V.: Zitiert unter ¹. — HECKER u. WOLF: Virchows Arch. **160**, 168 (1900).

⁴ ADLER, O.: Z. Krebsforschg **11**, 1 (1911). — LIGNAC: Virchows Arch. **240**, 283 (1923).

⁵ Merichinone sind Substanzen, die durch Polymerisation von Chinonen entstehen, man schreibt ihnen etwa folgende Konstitution zu [SUIDA: Ann. de Chem. **415**, 164 (1918)]:



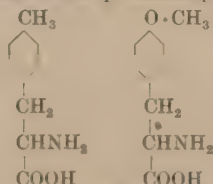
⁶ MÖRNER, C. TH.: Hoppe-Seylers Z. **48**, 306 (1912).

produkt Hs nicht auf normalem Wege weiter abgebaut werden kann, gerät ein Teil auf einen Abweg.

Daß das Ochronosepigment sich gerade in den Knorpeln ablagert, kann an einer besonderen Affinität dieses Gewebes zu Hs liegen. Nach ALLARD und GROSS¹ färben sich Knorpelstückchen in schwach sauren Hs-Lösungen dunkel; nach KATSCHE¹ wird diese Erscheinung auch bei anderen Geweben beobachtet. Man hat ferner angenommen, daß die besonders geringe Stärke des Oxydationsvermögens in den (gefäßlosen) Knorpeln die weitere Zerstörung des Pigmentes hindert; doch ist eine Zerstörung einmal gebildeten Ochronosepigmentes auch für andere Orte nicht bekannt. v. BERGMANN¹ hat auf die Tyrosinarmut des Knorpels hingewiesen und daran den ansprechenden Gedanken geknüpft, daß die aromatischen Bausteine gerade deshalb hier als unverwendbar liegen bleiben und so das Material für die Pigmentbildung abgeben. Doch wird damit nicht erklärt, warum auch das Pigment der Carbolochronose sich in gleicher Weise lokalisiert.

Gegen die Lehre von der Hs als eines intermediären Zwischenproduktes wurden eine Reihe von Einwänden vorgebracht: Man hat betont, daß sie in normalen Organen bisher niemals aufgefunden worden ist (ABDERHALDEN hat sie auch nach Einleitung einer starken Diurese im normalen Harn nicht auffinden können). Es ist jedoch verständlich, daß eine vom Gesunden leicht weiter zersetzliche Substanz sich nicht in größeren Mengen im Gewebe anhäuft. Man hat ferner eingewendet, daß die Zerstörbarkeit der Hs auch im normalen Gewebe eine beschränkte sei; in noch höherem Grade gilt das für verschiedene krankhafte Zustände. So fanden FALTA und LANGSTEIN² bei einem schwer Zuckerkranken nach Eingabe von 4 g Hs 1,76 g im Urin wieder. GRUTTERINCK und HYMAN VAN DEN BERGH² haben ähnliche Beobachtungen bei Diabetes- und Ikteruskranken gemacht. In einem Falle erschien schon nach Zufuhr von nur 2 g Hs etwas von ihr im Urin. Trotzdem schied der Kranke nach Eingabe von 10–15 g Tyrosin (was 9–14 g Hs entspricht), keine Hs aus. Über weitere derartige Erfahrungen berichtet KELLER (bes. in einem Fall von m. Addison). Es ist aber verständlich, daß Zwischenprodukte, wenn sie in den Geweben allmählich entstehen, besser zerstört werden, als wenn sie auf einmal fertig zugeführt werden. Per os eingeführtes Tyrosin wird zudem nur relativ langsam und nicht quantitativ resorbiert.

Vor allem hat DAKIN³ Einwände gegen die oben skizzierte Deutung des Abbaues der aromatischen Aminosäuren vorgebracht. Es liege kein Beweis dafür vor, daß Phenylalanin unter physiologischen Verhältnissen hydroxyliert werde. Diesem Einwand gegenüber kann jedoch auf den von EMBDEN und BALDES in der überlebenden Leber gefundenen Übergang von Phenylalanin in Tyrosin verwiesen werden, ferner auf die Ausscheidung von p-Oxyphenylmilchsäure nach Zufuhr von dl-Phenylalanin beim Kaninchen¹. Bedeutungsvoller ist der Befund DAKINS, daß der normale Organismus auch solche aromatische Ringe zu sprengen und abzubauen vermag, bei denen eine intermediäre Chinolbildung gar nicht möglich ist. So werden p-Methylphenylalanin und p-Methoxyphenylalanin



¹ ALLARD u. GROSS: Arch. exper. Path. **59**, 384 (1908). — KATSCHE, G.: Münch. med. Wschr. **65**, 1207 (1918). — BERGMANN, v. siehe bei KATSCHE.

² FALTA, W.: Dtsch. Arch. klin. Med. **81**, 231 (1904). — GRUTTERINCK u. HYMAN v. d. BERGH: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1907** II, 1117. — KELLER: Inaug.-Dissert. Frankfurt 1922. — Siehe auch G. KATSCHE u. G. STERN: Zitiert auf S. 864.

³ DAKIN: J. of biol. Chem. **8**, 11 (1910/11). — DAKIN u. WAKEMAN: Ebenda **9**, 139 (1911).

⁴ KOTAKE, Y., Y. MASAI u. Y. MORI: Hoppe-Seylers Z. **122**, 195 (1922).

vom Gesunden glatt verbrannt; in der überlebenden Leber liefern sie (und ebenso die ihnen entsprechenden Ketonsäuren) Acetessigsäure. Wegen der Besetzung der p-Stellung kommt hier eine intermediäre Chinolbildung nicht in Betracht. Man könnte versucht sein, diesem Einwand dadurch zu begegnen, daß man eine Abspaltung der CH_3 -Gruppe im Organismus annimmt, wobei wieder Phenylalanin resp. Tyrosin entstünden, die der Chinolbildung fähig wären; aber diese Erklärung ist deshalb unstatthaft, weil diese methylierten Substanzen auch vom Alkaptonuriker verbrannt werden und keine Hs liefern.

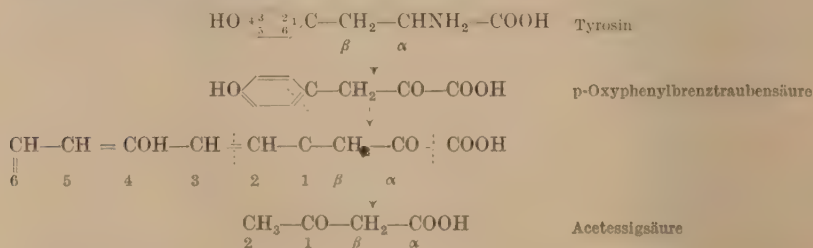
Aus diesen wichtigen Feststellungen folgt, daß für die Aufspaltung des Benzolringes *neben* dem beim Alkaptonuriker blockierten Alkaptonweg noch ein *zweiter Weg zur Verfügung steht*, der beim Alkaptonuriker nicht gestört ist; dieser zweite Weg führt ebenfalls zur Bildung von Acetonkörpern¹. Er wird beim Gesunden wie beim Alkaptonuriker zur Aufspaltung gewisser körperfremder Aminosäuren verwendet. Dagegen beweisen die Ergebnisse nichts gegen die intermediäre Chinol- und Hs-Bildung im *normalen* Organismus, und auch bei der Alkaptonurie wird dieser zweite Weg in der Regel nicht — oder wenigstens nicht als Hauptweg — beschritten; denn dann würden die aromatischen Aminosäuren vollständig verbrannt werden und keine erhebliche Menge von Hs im Harn auftreten.

Daß dieser — oder auch ein anderer — zur völligen Verbrennung führender *zweiter Weg* unter Umständen doch auch für den Tyrosin-Phenylalanin-Abbau beim Alkaptonuriker in Frage kommen kann, haben weitere Erfahrungen ergeben. Dieses Problem hängt eng zusammen mit der viel erörterten Frage, ob die *Stoffwechselstörung bei der Alkaptonurie eine maximale ist oder nicht*.

KATSCH und STERN² betonen mit Recht, daß diese Frage genauer präzisiert werden muß, indem zwei verschiedene Fragen zu beantworten sind, nämlich:

1. Ist die *Abbaustörung* einmal gebildeter (resp. von außen zugeführter) Hs eine absolute?
2. Werden die beiden aromatischen Aminosäuren beim Alkaptonuriker quantitativ in Hs umgewandelt oder existieren noch andere Abbauege?

¹ Aus der Tatsache, daß p-Methylphenylalanin und p-Methoxy-phenylalanin im Körper ebenfalls Acetonkörper liefern, ziehen DAKIN und WAKEMANN Schlüsse auf den Aufspaltungsmodus des aromatischen Ringes. Das Kohlenstoff 4 des Ringes könne hier, weil er einen Substituenten trage, für die Acetonkörperbildung nicht in Betracht kommen. Deshalb müsse man annehmen, daß die Kohlenstoffatome α und β der Seitenkette an der Bildung der Acetessigsäure beteiligt seien. Die Sprengung des Ringes sei zwischen die C-Atome 1 und 6 zu lokalisieren. Es entstehe so zunächst eine lange Kette, die dann vielleicht an der Stelle der doppelten Bindung zwischen den C-Atomen 2 und 3 aufgespalten werden könnte. Dieselbe Art der Ringsprengung nehmen sie auch für das Tyrosin selbst an:



Diese Überlegungen über die Art der Acetonbildung gelten natürlich nur für den genannten *zweiten Weg* des Tyrosinabbaues, nicht für den Alkaptonweg (den DAKIN und WAKEMANN jedoch überhaupt ablehnen).

² KATSCH, G. u. G. STERN: Zitiert auf S. 864.

Die erste Frage dürfte nach den oben wiedergegebenen Erfahrungen über die fast quantitative Ausscheidung gegebener Hs bei Alkaptonurikern mit Wahrscheinlichkeit zu bejahen sein; wenigstens für die Mehrzahl der Fälle. In jedem neuen Falle von Alkaptonurie sollte die Verbrennlichkeit zugeführter Hs kontrolliert werden, besonders aber auch — wie KATSCH und STERN hervorheben — unter Bedingungen, unter denen die Hs-Ausscheidung absinkt (Acidose).

Von fast allen Autoren ist indes die Frage nach der Totalität der Störung im Sinne des zweiten Satzes verstanden worden. Es ist klar, daß sie damit zu dem oben gestellten Problem zurückführt, ob neben dem Alkaptonweg noch ein oder mehrere andere Wege für den Abbau der aromatischen Aminosäuren zur Verfügung stehen.

Fast alle älteren Autoren haben sich für die Totalität der alkaptonurischen Störung in diesem Sinne entschieden (WOLKOW und BAUMANN, MITTELBACH, FALTA, GARROD u. a.). Ihre Gründe waren:

1. Der annähernd quantitative Übergang verabreichter aromatischer Aminosäuren, wenn nur durch Verteilung in kleine Einzelgaben für eine gute Resorption gesorgt wurde. So fanden WOLKOW und BAUMANN nach Tyrosingaben eine Vermehrung der Hs entsprechend 88% der theoretisch möglichen Menge; in einem zweiten Versuch 81%; MITTELBACH 92%, FROMHERZ 85%; mit l-Phenylalanin fanden FALTA und LANGSTEIN 89%, mit dl-Phenylalanin 85%. Andere Versuche haben allerdings geringere Ausbeuten ergeben, die meist mit schlechter Resorption erklärt wurden.

2. Die Zulage von verschiedenen Eiweißkörpern bewirkt beim Alkaptonuriker eine Zunahme der Hs, die etwa ihrem Gehalt an aromatischen Bausteinen entspricht (s. oben S. 855).

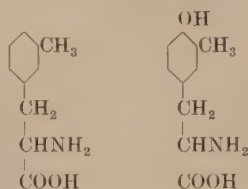
3. Die Menge der ausgeschiedenen Hs-Menge ist in verschiedenen Fällen fast immer von der gleichen Größenordnung, besonders, wenn man sie auf die ausgeschiedene N-Menge bezieht (s. oben S. 854). Der Unterschied dieses Verhaltens sticht von dem anderer, in der Regel nicht totaler Stoffwechselstörungen (Diabetes, Acetonkörperausscheidung, Cystinurien usw.) in auffallender Weise ab. Weiter wurde hervorgehoben, daß diese Konstanz des Quotienten Hs : N auch bei verschieden hoher Eiweißzufuhr gewahrt bleibe, also auch dann, wenn verschieden hohe Anforderungen an das Abbauvermögen des Organismus gestellt werden.

In neuerer Zeit wurde jedoch gegen die Lehre von der Totalität der Abbau-störung bei der Alkaptonurie — im Sinne der zweiten Fassung der Frage — Widerspruch erhoben. Die Einwendungen sind folgende:

Eine wirklich quantitative Ausscheidung eingegebener Aminosäuren als Hs kann nicht mit Sicherheit behauptet werden; in manchen Fällen lag die Hs-Steigerung ziemlich weit unter dem theoretischen Maximalwert: z. B. bei KATSCH und KELLER nur 2.82 g statt 4.64 g Hs = 60.8%. Die Hs-Steigerung nach Zufuhr von Dipeptiden blieb ebenfalls erheblich unter dem theoretischen Wert (s. S. 856). Auch die besonders von FALTA betonte dem theoretischen Wert entsprechende Alkaptonvermehrung nach Zulage von Eiweißkörpern ist heute nicht mehr in gleicher Weise überzeugend, nachdem die colorimetrischen Bestimmungsmethoden einen zum Teil erheblich größeren Tyrosingehalt ergeben haben; besonders beim Ovalbumin bleibt die Hs-Zunahme weit unter dem theoretischen Wert (s. S. 856). Aus der Konstanz der Hs-Ausscheidung und ihrer Uniformität bei verschiedenen Alkaptonurikern kann zunächst nur gefolgert werden, daß die Stoffwechselstörung regelmäßig den gleichen Grad zu haben pflegt, nicht aber, daß sie eine totale ist. Aber auch die behauptete Konstanz der Hs-Ausscheidung (resp. des Quotienten Hs : N) hat sich nicht als obligat erwiesen. Insbesondere

haben die Untersuchungen von KATSCH (s. S. 857) ergeben, daß bei Acetonkörper-acidose die Hs stark abnimmt und sogar völlig verschwinden kann. Mindestens unter diesen Bedingungen ist also die Abbaustörung keine absolute. Hier muß entweder die Blockierung des Alkaptonweges behoben sein, oder es wird ein anderer Abbauweg beschritten (die Entscheidung wäre durch Verfolgung des Schicksals eingeführter Hs unter diesen Bedingungen zu treffen). Dasselbe gilt wohl auch für die von BAAR und FREUND beobachtete Verminderung der Hs-Ausscheidung nach parenteraler Eiweißinjektion¹.

Dazu kommen nun die oben besprochenen Versuche DAKINS mit methylierten aromatischen Aminosäuren, deren Zerstörung im Körper des Alkaptonurikers das Vorhandensein eines zweiten Abbauweges beweist. FROMHERZ und HERMANN² haben DAKINS Ergebnisse bestätigt und erweitert. Sie fanden, daß auch m-Methylphenylalanin und p-Oxy-m-phenylalanin



vom Gesunden und vom Alkaptonuriker größtenteils zerstört werden. Sie betonen weiter, daß die p-Oxyphenylbrenztraubensäure, die sie als erstes Abbauprodukt des Tyrosins gelten lassen, vom Alkaptonuriker nur zum Teil in Hs übergeführt, zum Teil aber zerstört wird; von 8 g erschien nur etwa $\frac{1}{3}$ als Hs im Harn (in dem älteren Versuche NEUBAUERS 42%); nennenswerte Mengen anderer Umwandlungsprodukte waren im Harn nicht vorhanden (Kontrolle von C : N).

Faßt man all dies zusammen, so wird man schließen müssen, daß für die Aufspaltung des Benzolringes im Organismus neben dem „Alkaptonweg“ noch ein anderer Weg zur Verfügung steht³; ferner daß dieser andere Weg auch beim Alkaptonuriker gangbar ist und unter bestimmten Bedingungen, so bei Zufuhr von gewissen körperfremden substituierten aromatischen Aminosäuren, von p-Oxyphenylbrenztraubensäure, aber auch bei der Verarbeitung von Tyrosin und Phenylalanin beschritten werden kann und — wenigstens unter den Bedingungen des Kohlehydratmangels — auch tatsächlich beschritten wird. Die Annahme einer Totalität der alkaptonurischen Störung im Sinne der älteren Autoren kann demnach kaum mehr aufrecht erhalten werden. Andererseits bleibt die Tatsache bestehen, daß der Alkaptonuriker für gewöhnlich weitaus die Hauptmenge des verarbeiteten Tyrosins und Phenylalanins in Hs verwandelt, und es besteht kein Grund, beim Gesunden ein anderes Verhalten anzunehmen (nur wird vom Gesunden die Hs weiter zerstört). Man wird also den *Alkaptonweg auch weiter als Hauptweg des Abbaues der aromatischen Aminosäuren* ansprechen dürfen, dessen Blockierung beim Alkaptonuriker — vielleicht durch einen Hemmkörper im Sinne von KATSCH und STERN — zum Übertritt der Hs in den Harn führt. Abgesehen von diesem Hauptweg existieren *Nebenwege* — 100proz. Schicksale gibt es im Organismus wohl überhaupt nicht. Diese Nebenwege sind auch

¹ BAAR, H. u. P. FREUD: Klin. Wschr. **4**, 2388 (1925).

² FROMHERZ, K. u. L. HERMANN: Hoppe-Seylers Z. **89**, 113 (1913); **91**, 104 (1914).

³ Das geht übrigens schon aus der Tatsache hervor, daß Tryptophan kein Alkaptonbildner ist; auch die Entstehung des Adrenalins im Organismus, die bei der Alkaptonurie offenbar ungestört ist, ist nur auf einem anderen Wege denkbar, ebenso die Bildung der Mekonsäure aus Benzol.

beim Alkaptonuriker frei; sie werden für gewöhnlich nur wenig benutzt, auch nicht bei Blockierung der Hauptstrecke; aus diesem Grunde erreicht die Hs-Ausscheidung in der Regel fast den theoretischen Wert. Unter besonderen Verhältnissen, so bei Kohlehydratmangel oder bei Zufuhr gewisser körperfremder Stoffe, wird jedoch der Verkehr im wesentlichen über diese Nebestrecken geleitet.

Für den Verlauf dieses zweiten Weges haben FROMHERZ und HERMANN die Vorstellung begründet, daß er über 3,4-Dioxyverbindungen, also *brenzkatechinartige Substanzen* geht. Neben dem Alkaptonweg oder Hydrochinonweg würde also noch ein *Brenzkatechinweg* zur Verfügung stehen. FROMHERZ und HERMANN zeigten, daß die 3,4-Dioxyderivate der aromatischen Aminosäuren in ähnlicher Weise völlig verbrennlich sind wie die 2,5-Dioxyverbindungen. Allerdings sind sie nicht ungiftig. Die Annahme, daß auch der Brenzkatechinweg zur Bildung von Acetonkörpern führt, scheint durch die früher erwähnten Befunde von WAKEMAN und DAKIS gestützt. Daß der Organismus grundsätzlich instande ist, aromatische Ringe in 3,4-Stellung zu oxydieren, lehrt auch das Beispiel des Chinolins; es kommt nach Einführung in den Tierkörper als 3,4-Dioxychinolin zur Ausscheidung¹:



Einen weiteren wichtigen Anhaltspunkt für das Auftreten solcher Brenzkatechinsubstanzen im Körper bietet die Konstitution des *Adrenalins*. Daß das Adrenalin ein — offenbar auf einem Nebenwege entstandenes — *intermediäres* Produkt ist, ergibt sich daraus, daß es im Körper rasch zerstört wird². Man geht kaum fehl, wenn man annimmt, daß es im Körper aus Tyrosin (oder Phenylalanin) entsteht. Der direkte Nachweis hierfür ist bisher allerdings nicht geglückt. EWINS und LAIDLAW³ konnten die Angabe von HALLE⁴, daß Nebennierenbrei aus zugesetztem Tyrosin und ebenso aus den angenommenen Zwischenstufen Adrenalin bildet, nicht bestätigen. ABDERHALDEN⁵ versuchte vergebens, durch Einspritzung von Tyrosin oder Phenylalanin die Adrenalinbildung in der sog. Parotisdrüse der Kröte *Bufo agur* zu steigern. Diese negativen Versuche sprechen aber nicht gegen die Entstehung des Adrenalins aus den aromatischen Aminosäuren. Es ist verständlich, daß derartige hochwirksame Stoffe nicht nach dem Angebot der Muttersubstanz, sondern nur nach Bedarf gebildet werden.

Die Zwischenstufen bei der Adrenalinbildung aus Tyrosin oder Phenylalanin lassen sich theoretisch konstruieren: nach den Formeln handelt es sich um Hydroxylierung im Ring (Stellung 3 resp. 3 und 4), eine Decarboxylierung, Methylierung und Hydroxylierung in der Seitenkette. Diese einzelnen Teilprozesse bieten in biochemischer Beziehung keine Schwierigkeiten; besonders für Decarboxylierungen und Methylierungen liegen eine Reihe von Beispielen vor (s. unten). Auffällig erscheint nur die Oxydation in α -Stellung zum endständigen C-Atom. KNOOP⁶ betont, daß im Organismus nur die Oxydation am β -Kohlenstoffatom nachgewiesen sei. Für Säuren mag das gelten, aber nicht für alle anderen Substanzen.

¹ FÜHNER: Arch. exper. Path. **55**, 27 (1906).

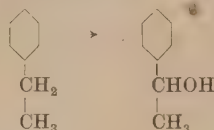
² EMEREN, G. u. O. FÜRTH: Hofmeisters Beitr. **4**, 421 (1903). J. M. O'CONNOR: Arch. exper. Path. **67**, 195 (1912).

³ HALLE: Hofmeisters Beitr. **8**, 276 (1906). — EWINS, A. J. u. P. P. LAIDLAW: J. of Physiol. **40**, 275 (1910).

⁴ ABDERHALDEN, E.: Lehrb. d. physiol. Chem., 5. Aufl., **1**, 625 (1923).

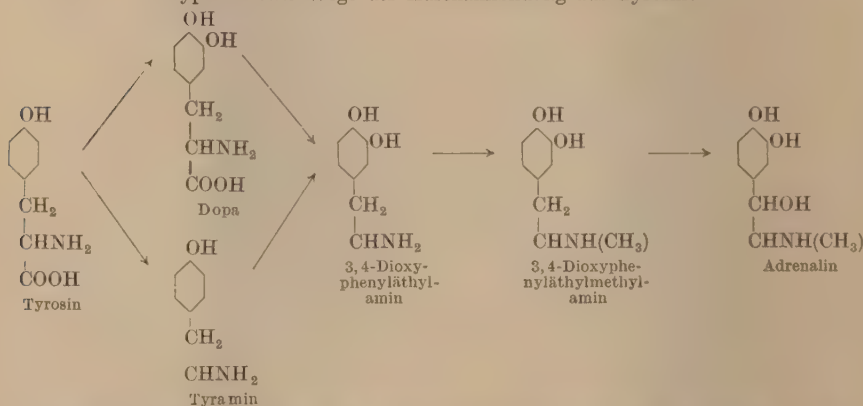
⁵ KNOOP, F. u. H. JOST: Hoppe-Seylers Z. **130**, 338 (1923).

Es ist ein Beispiel von α -Oxydation bekannt, das sogar dem Falle des Adrenalins recht nahesteht: Nach eigenen früheren Untersuchungen wird das Äthylbenzol im Organismus zu Methylphenylcarbinol oxydiert; der Befund ist neuerdings durch THIERFELDER bestätigt worden¹.



Die Reihenfolge der einzelnen Teilprozesse bei der Adrenalinbildung aus Tyrosin ist noch unbekannt. Vielfach wird angenommen, daß zunächst durch Decarboxylierung Tyramin entsteht, das dann zu der entsprechenden Brenzkatechinverbindung oxydiert, dann methyliert und schließlich in α -Stellung oxydiert würde. Irgendwelche wirkliche Anhaltspunkte für diese angenommene Reihenfolge der Prozesse liegen aber nicht vor. Mindestens ebenso wahrscheinlich ist die primäre Hydroxylierung des Tyrosins in Stellung 3, wobei zunächst 3,4-Dioxyphenylalanin („Dopa“) entstände. Da Dopa jedenfalls als Durchgangssubstanz bei der Bildung von Melanin aus Tyrosin angenommen werden muß (s. S. 873), so würde sie dann als gemeinsame Muttersubstanz von Adrenalin und Melanin anzusehen sein. Diese Beziehungen würden die Pigmentation bei m-Addison leichter verständlich machen. Doch ist all das Hypothese; exakt bewiesen ist nicht einmal die Entstehung des Adrenalins aus Tyrosin.

Hypothetische Wege der Adrenalinbildung aus Tyrosin:



Auch die Erfahrungen über *Melaninbildung*² stützen die Ansicht, daß ein Abbau der aromatischen Aminosäuren über Brenzkatechinderivate möglich ist. Die als Melanine bezeichneten körnigen braunen Farbstoffe finden sich bei den verschiedensten Tierklassen, bei den Wirbeltieren vorzugsweise in ektodermalen Geweben (Epidermis, Haare, Chorioidea). Sie spielen auch in der Pathologie eine bedeutungsvolle Rolle: Totales Fehlen beim Albinismus; lokaler Defekt bei Vitiligo; Vermehrung, zum Teil in enormer Weise, bei Strahlenwirkung, bei m. Addison, in Naevis und bei melanotischen Geschwülsten, hier zum Teil auch in den Urin übertretend (Melanurie). Die Melanine gehören möglicherweise verschiedenen chemischen Gruppen zu. Ihr gleichzeitiges Fehlen beim Albinismus spricht allerdings entschieden für die Einheitlichkeit wenigstens der physiologischen Melanine der Säugetiere.

¹ NEUBAUER, O.: Arch. exper. Path. **46**, 133 (1901). — THIERFELDER u. DAIBER: Hoppe-Seylers Z. **130**, 380 (1923).

² Über Melanine s. O. GANS u. G. LUTZ: Erg. Abt. **26**, 55 (1925). — BIEDERMANN, W.: Erg. Biol. **1**, 185 (1926). — FÜRTH, O.: Lehrb. d. physiol. u. path. Chemie **1**, 339 (1926).

Da sie N-haltig¹, aber Fe-frei sind, dürften sie aus Eiweiß resp. aus Eiweißbausteinen hervorgehen. Einigen Melaninen scheint eine peptidartige Struktur zuzukommen: aus dem Hippomelanin haben RONA und RIESSER² nach oxydativer Spaltung kleine Mengen von Guanidin isoliert, was auf die Gegenwart eines Argininrestes hindeutet. Es könnte sich aber auch um adsorbierte Beimengungen handeln³. Dasselbe gilt für den Gehalt an S. Ferner hat man Beziehungen zum Tyrosin, Tryptophan und zum Cystin diskutiert. Alle diese Vorstellungen sind hypothetisch. Sicher ist nur, daß durch Einwirkung eines bestimmten Fermentes, der *Tyrosinase*, auf Tyrosin ein Farbstoff von den Eigenschaften der Melanine erhalten werden kann. BERTRAND⁴ hat dieses Enzym im Hallimasch (*Armillaria mellea*) entdeckt; später wurde Tyrosinase in zahlreichen Pflanzen und Tieren aufgefunden.

Der *Chemismus der Tyrosinasewirkung* ist von vielen Seiten untersucht worden⁵. BACH und CHODAT haben die Ansicht vertreten, daß der primäre Prozeß eine Desaminierung sei, als erstes Zwischenprodukt nahmen sie die p-Oxyphenylbrenztraubensäure an. Sie waren der Meinung, daß Tyrosinase auch auf andere Aminosäuren desaminierend wirke. Ihre Versuchsergebnisse beruhen aber nach den Untersuchungen RAPERs⁶ auf der störenden Mitwirkung des von ihnen als Antisepticum verwendeten p-Kresols; dieses wird durch Tyrosinase zu 3,4-Toluchinon oxydiert, das — wie andere Chinone — Aminosäuren angreift. In weiteren ausgezeichneten Arbeiten hat RAPER dann die Wirkungsweise der Tyrosinase in ihren einzelnen Etappen aufgeklärt: Zunächst erfolgt durch Eintritt einer zweiten Phenolgruppe in Stellung 3 des Benzolringes Bildung eines Brenzkatechinderivates, nämlich des 3,4-Dioxyphenylalanins. Daß dieses eine Vorstufe der Melaninbildung ist, wurde schon früher, insbesondere von BLOCH angenommen, der diese Substanz als „Dopa“ bezeichnete. OPPENHEIMER hatte sein intermediäres Auftreten auch bei der Tyrosinasewirkung angenommen. Aber erst RAPER hat es als Zwischenprodukt aus dem Reaktionsgemisch der Tyrosinaseeinwirkung isoliert. Dieses „Dopa“ erfährt weiter eine Oxydation (Dehydrierung) zu dem entsprechenden Chinon, dem 3,4-Chinon des Phenylalanins. Dieses erleidet nun eine sehr interessante Umwandlung in eine rote Substanz, die nach RAPERs Arbeiten als 5,6-Chinon der Dihydro-indol-carbonsäure aufzufassen ist: es ist also zur Bildung eines hydrierten *Indolrings* gekommen, indem ein Ring-schluß zwischen der NH₂-Gruppe der Seitenkette und dem Kohlenstoffatom 6 des Benzolringes eingetreten ist. Die rote Substanz wird im Vakuum oder bei Gegenwart von SO₂ wieder entfärbt, wobei zwei neue Körper auftreten: bei Gegenwart von SO₂ hauptsächlich eine Säure, die RAPER durch Isolierung ihres Dimethylderivates als 5,6-Dihydroxy-indol-carbonsäure identifiziert hat; im Vakuum hauptsächlich eine Base, das 5,6-Dihydroxyindol (unter CO₂-Abspaltung); auch diese Base wurde als Dimethylprodukt dargestellt. Aus diesen beiden Körpern entsteht bei alkalischer Reaktion durch Oxydation an der Luft schnell das Melanin.

¹ Freier Amino-N ist in den reinen Melaninen anscheinend nicht enthalten [BLOCH, B. u. F. SCHAAF: *Biochem. Z.* **162**, 181 (1925)].

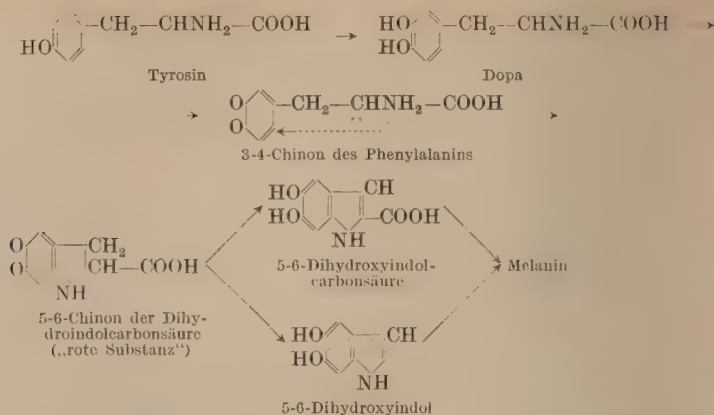
² RONA, P. u. O. RIESSER: *Hoppe-Seylers Z.* **57**, 143 (1908); **61**, 12 (1909); **109**, 16 (1920).

³ Siehe auch J. ADLER-HERZMARK: *Biochem. Z.* **49**, 130 (1913).

⁴ BERTRAND: *C. r. Acad. Sci.* **122**, 1215 (1896). — Weitere Literatur siehe OPPENHEIMER: *Die Fermente und ihre Wirkungen*, 5. Aufl. (1926).

⁵ Literatur s. bei OPPENHEIMER: *Die Fermente und ihre Wirkungen*, 5. Aufl. (1925/26).

⁶ RAPER, H. R. u. A. WORMALE: *Biochem. Z.* **17**, 454 (1923); **19**, 84 (1925). — HAPFELD, F. CH.: *Ebdenda* **19**, 92 (1925). — RAPER, H. R. u. SPEARMANN: *Ebdenda* **20**, 69 (1926). — RAPER, H. R.: *Ebdenda* **20**, 735 (1926); **21**, 89 (1927).



Als eigentliche *Tyrosinase*wirkung dürfte, wie schon OPPENHEIMER hervorhebt, die Bildung des o-Diphenols, also des „Dopa“ anzusehen sein. Die weiteren Phasen des Prozesses bedürfen zum Teil keiner Beschleunigung durch Enzyme (so die Oxydation der beiden farblosen unmittelbaren Vorstufen des Melanins, ebenso die Entfärbung der roten Substanz); zum Teil dürften andere, der Tyrosinase beigemengte Enzyme, besonders echte Oxydasen („Orthodiphenolasen“) eine Rolle spielen (vor allem bei der Umwandlung des „Dopa“ in sein Chinon). Ob der Ringschluß katalytisch durch ein Enzym beeinflusst wird, ist noch nicht untersucht.

Die Ringschließung erklärt auch, warum — wie ABDERHALDEN gefunden hat — die optische Aktivität bei der Tyrosinasewirkung rasch verschwindet¹.

Tyramin (= p-Oxyphenyläthylamin) wird durch „Tyrosinase“ besonders leicht angegriffen¹; man darf wohl annehmen, daß hier die Prozesse ganz analog ablaufen. Nach C. NEUBERG² kommen in melanotischen Geschwülsten Enzyme vor, die Tyramin angreifen, nicht aber Tyrosin.

FÜRTH und seine Mitarbeiter³ haben zuerst darauf hingewiesen, daß die natürlichen *Melanine des Tierkörpers* in ähnlicher Weise entstehen könnten wie das Pigment bei der Tyrosinasewirkung. Sie zeigten, daß Tyrosinasepigment und tierische Melanine in chemischer Zusammensetzung und Eigenschaften weitgehende Übereinstimmung aufweisen. Das Tyrosin steht als regelmäßiger Eiweißbaustein überall als Ausgangsmaterial zur Verfügung. In Tyrosinlösung aufgezogene Salamanderlarven zeigen vermehrte Pigmentbildung. Ein Vorkommen von *Tyrosinase* an Stellen der Pigmentbildung ist besonders bei niederen Tieren vielfach festgestellt worden. Ein besonders anschauliches Beispiel bietet das gleichzeitige Vorkommen eines Melanins, der „Sepia“, und einer Tyrosinase im Beutel des Tintenfisches. Auch bei Säugetieren ist das Vorkommen von Tyrosinase höchst wahrscheinlich, wenn auch — wegen Verwechslungen mit „Dopa-oxydase“ und anderen nur auf Diphenole wirkenden Enzymen — noch keine völlige Übereinstimmung erzielt ist. So fand WINTERNITZ⁴ Tyrosinase in der Uvea von Schwei-

¹ ABDERHALDEN, E. u. SICKEL: Fermentforschg **7**, 85 (1923).

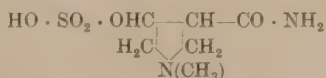
² NEUBERG, C.: Virchows Arch. **18**, 192, 514 (1908).

³ FÜRTH, O. v.: Hofmeisters Beitr. **1**, 229, 241 (1901). FÜRTH, O. v. u. JERUSALEM: Ebenda **10**, 131 (1907). — HEINLEIN, H.: Biochem. Z. **154**, 24 (1924).

⁴ DURHAM: Proc. roy. Soc. London **74**, 310 (1904). WINTERNITZ, R.: Arch. f. Dermat. **126**, 252 (1918).

nen. DURHAM¹ in der Haut von Ratten und Kaninchen, WINTERNITZ in der Haut von Rappen. In der Oberhaut wurde ebenfalls ein Parallelismus von Tyrosinasegehalt und Pigmentbildung gefunden (Fehlen bei Vitiligo und bei Albinismus). Auch bei pathologischer Melaninbildung wurde die Anwesenheit von Tyrosinase festgestellt; so von GESSARD² in melanotischen Tumoren, von NICKLAS³ im melanotischen Dickdarm, von GROSS⁴ im Harn eines an melanotischen Sarkom leidenden Kranken (in anderen Fällen von melanotischen Tumoren konnte Tyrosinase in den Geschwülsten und im Harn nicht nachgewiesen werden³). Für die große Bedeutung des Tyrosins als Muttersubstanz der Hautmelanine spricht der Befund ROTHMANN'S¹, daß die Tyrosinfraktion des Blutes während der Pigmentbildung nach Lichteinwirkung stark absinkt. PRIMAVERA⁵ hat angegeben, daß der anfänglich hohe Tyrosingehalt der Melanosarkome mit der Zunahme des Pigmentes geringer werde.

Gegen die Ableitung der *Melanine* aus Tyrosin schienen früher die Beobachtungen zu sprechen, die für das Vorkommen von *Indol*- resp. *Pyrrol*komplexen in den Melaninen sprachen. Die Bildung von Fichtenspahnreaktion gebenden Körpern bei der trockenen Destillation ist allerdings sehr vieldeutig. Wichtiger ist das Vorkommen eines eigenartigen, vielleicht als Indol- oder Pyrrolderivat aufzufassenden Körpers im Urin mancher Melanosarkomkranker (besonders in Fällen von primärem Sarkom der Chorioidea mit Lebermetastasen). In diesen Urinen findet sich manchmal „Melanin“, häufiger noch Vorstufen von solchen: „Melanogene“, richtiger „Melaninogene“. Unter diesen befindet sich ein Stoff, welcher der von THORMÄHLEN beschriebenen Farbreaktion zugrundeliegt⁶. Die Harnen geben mit einer Lösung von Nitroprussidnatrium und Natronlauge Violett-färbung, die mit Essigsäure in ein prachtvolles Stahlblau umschlägt. Der Chemismus der THORMÄHLENSCHEN Reaktion ist noch nicht bekannt, doch gilt sie den Chemikern als Indolreaktion. EPPINGER⁷ hat in einem derartigen Falle festgestellt, daß der Thormählenkörper des Harns ebenso wie Tryptophan mit Mercurisulfat fällbar ist. Durch Zersetzung des Niederschlages wurden Krystalle erhalten, welche außer der Thormähle'schen Probe die sonst für Tryptophan charakteristische Glyoxyl-Schwefelsäureprobe und die Fichtenspahnreaktion gaben. Aus der Elementaranalyse berechnete EPPINGER die Bruttoformel $C_5H_{12}N_2SO_1$. Die Diskussion dieser Formel führte ihn zur Annahme einer an Schwefelsäure gebundenen und amidierten N-Methylpyrrolidin-oxy-carbonsäure. (Einer solchen Substanz, der etwa beistehende Struktur zukommen würde, entspräche allerdings eine Bruttoformel mit 5 O-Atomen.)



Da nach Zufuhr von Fleisch und besonders von Tryptophan die Menge des Körpers erheblich anstieg, so nahm er an, daß die Substanz aus Tryptophan gebildet

¹ DURHAM u. WINTERNITZ: Zitiert S. 874.

² NICKLAS, F.: Münch. med. Wschr. **61**, 1332 (1914). — GESSARD, C.: C. r. Soc. Biol. **54**, 1305 (1902). — C. r. Acad. Sci. **138**, 1086 (1903). — GROSS, O.: Dtsch. med. Wschr. **45**, 488 (1919).

³ NEUBERG, C.: Virchows Arch. **192**, 514 (1908). — ALSBERG, C. L.: J. metabol. Res. **16**, 117 (1907). — CSAKI, L.: Z. exper. Med. **29**, 273 (1922).

⁴ ROTHMANN, SE.: Z. exper. Med. **36**, 398 (1923). — Klin. Wschr. **2**, 881 (1923).

⁵ PRIMAVERA: Zitiert nach OBERNDORFER: Die path. Pigmente. Erg. Path., **19**, 2. Abt., 57 (1921).

⁶ Literatur siehe M. WEISS: Neuere Harnuntersuchungsmethoden. Erg. inn. Med. **22**, 139 (1922).

⁷ EPPINGER, H.: Biochem. Z. **28**, 181 (1910).

wird; der Benzolanteil des Indolringes werde oxydativ zerstört, der Pyrrolanteil dann hydriert, methyliert, hydroxyliert, mit Schwefelsäure gepaart und amidiert. Im Gegensatz zur Alkaptonurie sei hier der Organismus imstande, den Benzolring zu zerstören, nicht aber den Pyrrolring. Gegen die Deutung EPPINGERS ist u. a. geltend zu machen, daß ein derartiges Derivat des *Pyrrolidins* wohl kaum die dem nicht hydrierten Pyrrol und Indol eigentümlichen Farbreaktionen geben dürfte. Es liegt näher, in dem Thormählenkörper ein echtes Pyrrol- oder Indolderivat zu sehen, vielleicht ähnlich denen, die nach RAPERs Untersuchungen bei der Einwirkung von Tyrosinase auf Tyrosin auftreten. Mit diesem Hinweis ist schon gesagt, daß derzeit der Nachweis von Indolkernen in Melaninen oder Melaninogenen keineswegs mehr gegen die Entstehung aus Tyrosin spricht. Damit soll die Möglichkeit, daß Melanine auch aus Tryptophan selbst hervorgehen können, nicht in Abrede gestellt werden.

Beim echten *Albinismus* besteht ein Mangel der physiologischen Melaninbildung; auch bei Belichtung der Haut bildet sich kein Pigment. GARROD¹ bemerkt, daß bei Albinotischen anscheinend auch niemals eine pathologische Melaninbildung (Addison-Melanose, melanotische Tumoren) beobachtet worden ist. Der Albinismus ist eine angeborene nach bestimmten Gesetzen vererbbare Störung, die nach dem Erörterten offenbar die Umwandlung des Tyrosins in Melanin betrifft. Mit Recht hat daher GARROD diese Anomalie, ebenso wie Alkaptonurie, Cystinurie und Pentosurie als angeborene Störung des Stoffwechsels, als „chemische Mißbildung“ aufgefaßt. Man hat bei Albinotischen ein Fehlen der Tyrosinase in der Haut als wesentlichen Befund angegeben. Es scheint aber nicht sichergestellt zu sein, ob hier wirklich die eigentliche „Tyrosinasewirkung“ (s. S. 874) ausfällt, oder aber die weiteren Reaktionen, die zur Bildung des Pigmentes führen. Die Abweichung vom Normalen scheint mit dem Fehlen der Pigmentbildung nicht erschöpft zu sein. Man hat gefunden, daß Albinotische sich bei Infektionen anders verhalten können wie Gesunde; ebenso bei Injektionen von Nucleoproteiden.

Esgibt auch einen *partiellen* oder lokalen Albinismus. Diese Beobachtung spricht dafür, daß die Störung in den Pigmentzellen lokalisiert ist. Bei *Vitiligo* scheinen ähnliche Störungen an den betroffenen pigmentlosen Hautstellen stattzuhaben.

Bewiesen ist — wie auch RAPER hervorhebt — die Identität des im Körper gebildeten und des bei der Tyrosinasewirkung aus Tyrosin entstehenden Melanins nicht. Verschiedenheiten der Melanine könnten zum Teil darauf beruhen, daß nach den Befunden von BERTRAM sowie von ABDERHALDEN und GUGGENHEIM² Tyrosinase auch aus tyrosinhaltigen Peptiden Pigmente bildet, wobei anscheinend die Peptidbildung erhalten bleibt. Wie hier der Chemismus sich gestaltet, ist noch nicht aufgeklärt. Die Pigmentbildung aus solchen Peptiden würde verständlich machen, daß manche Melanine peptidartigen Charakter zu haben scheinen (s. oben S. 873).

Nach BLOCH³ entsteht das Hautpigment nicht aus Tyrosin selbst, sondern aus 3-4-Dioxyphenylalanin, das den Pigmentzellen mit den Säften zugeführt werde. Er stützt sich dabei auf die Beobachtung, daß im Cytoplasma der Basalzellen der Haut, besonders in den sog. Melanoblasten, nur aus zugesetztem Dopa, nicht aber aus anderen Substanzen (Tyrosin, 2-5-Dioxyphenylalanin) Pigmentbildung erzielt wird. Seine Befunde wurden allerdings nicht allgemein anerkannt. Ferner hielt man ihm entgegen, daß „Dopa“ im tierischen Organismus, auch in der Haut, bisher noch niemals nachgewiesen werden konnte. Die oben erwähnten

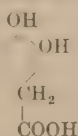
¹ GARROD, A. E.: *Inborn errors of metabolism*. London 1909.

² ABDERHALDEN, E. u. GUGGENHEIM: *Hoppe-Seylers Z.* **54**, 331 (1908); **57**, 329 (1908).

³ BLOCH, B.: *Hoppe-Seylers Z.* **98**, 226 (1917); *Arch. f. Dermat.* **124**, 129 (1917).

Beobachtungen RAPERS über das Vorkommen des Dopa als Zwischenprodukt bei der Tyrosinasewirkung *in vitro* bieten aber eine wesentliche Stütze für die Bloch'schen Vorstellungen. Nimmt man sie an, und betrachtet man die Melaninbildung im Organismus als wesentlich mit der Tyrosinasewirkung, so würde demnach bei der Bildung des Hautpigmentes die erste Phase, die Produktion der Dopa (d. i. die eigentliche Tyrosinasewirkung), außerhalb der Haut stattfinden, die folgenden Phasen (die zum Teil spontan ablaufen, zum Teil wohl durch besondere auf Brenzkatechinderivate wirkende Enzyme vermittelt werden¹) in den Basalzellen der Epidermis.

Für die Bildung von Melaninen aus Tyrosin auf einem „Brenzkatechinweg“ sprechen auch die Untersuchungen von THANNHAUSER und seinen Mitarbeitern. THANNHAUSER und WEISS² haben in 2 Fällen von Melanosarkom im Harn ein „Melanogen“ gefunden, das sie zwar nicht in krytallisiertem Zustand erhalten konnten, das aber nach seinen Eigenschaften als *Brenzkatechinessigsäure*³ (= Homoprotocatechusäure), also als ein Isomeres der Homogentisinsäure, anzusprechen war.



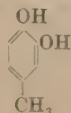
Ein gleichzeitig mitgeteilter Befund von WEISS⁴ bestätigt das Vorkommen eines Melanogens, das Brenzkatechinreaktionen gibt, im Harn von Melanosarkomkranken.

MONCORPS⁵ hat gefunden, daß Brenzkatechinessigsäure (und ebenso Brenzkatechinbrenztraubensäure und auch das wahrscheinliche Produkt der Tyrosindesaminierung, die p-Oxyphenylbrenztraubensäure) von zerriebener Haut verändert werden; ferner, daß sie eine Verstärkung und Vermehrung der Pigmentteilchen in den Melanoblasten der Epidermis herbeiführen. Für die Bildung der Brenzkatechinderivate aus p-Oxyphenylbrenztraubensäure nimmt er die Mitwirkung eines spezifischen Enzyms, „Brenzkatechinase“, an. Da die natürlichen Melanine alle N-haltig sind, so muß in irgendeiner Weise noch eine Reaktion mit N-haltigen Stoffen stattfinden. Bei der leichten Reaktionsfähigkeit der Chinone

¹ Solche Enzyme wurden an Stellen der Melaninbildung gefunden; so ließen sich aus melanotischen Geschwulsten in einigen Fällen (nicht immer) Fermentlösungen gewinnen, die Adrenalin in einen braunen Farbstoff verwandelten [NEUBERG, C.: Virchows Arch. **198**, 1, 62 (1909)]. C. L. ALSBERG (zitiert auf S. 875) fand in einem Lebermelanom ein Enzym, das auf Brenzkatechin wirkte.

² THANNHAUSER, S. J. u. WEISS: Verh. d. 34. Kongr. f. inn. Med., S. 156 (1922).

³ Angaben über das Vorkommen von Brenzkatechinderivaten finden sich auch in der älteren Literatur, so bei ERSTEIN u. MÜLLER: Virchows Arch. **62**, 554 (1875). FLEISCHER: Berl. klin. Wschr. **12**, 529 (1875). SMITH: Dublin J. Med. Sci. **73**, 465 (1882). — Nach neueren Befunden von L. HERMANS [Hoppe-Seylers Z. **122**, 98 (1922). — Dtsch. Arch. klin. Med. **152**, 153 (1926)] ist die Substanz, welche die EHRLICHsche Diazoreaktion im Typhusharn bedingt, Homobrenzkatechin.



Die Substanz läßt sich aus dem mit Schwefelsäure angesauerten Harn abdestillieren (zum Unterschied von der diazoreaktiongebenden Substanz des Phthisikerharns (s. S. 879); sie liefert einen Azofarbstoff, der mit dem aus Homobrenzkatechin darstellbaren identisch ist. Zweifellos handelt es sich hier um ein pathologisches Abbauprodukt des Tyrosins. Beziehungen zu Melaninen sind in diesem Fall nicht ersichtlich.

⁴ WEISS: Klin. Wschr. **1**, 694 (1922).

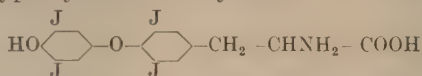
⁵ MONCORPS, C.: Münch. med. Wschr. **71**, 1019 (1924). Arch. f. Dermat. **148**, 2 (1924).

mit Aminosäuren (man denke an die Farbreaktion der Aminosäuren mit Naphtochinonsulfosäure) begegnet eine solche Annahme keinen Schwierigkeiten.

Beim *Morb. Addisoni* ist die Pigmentbildung gegenüber der Norm gesteigert. Die Zusammensetzung des Addisonpigmentes ist nach den neuesten Untersuchungen¹: C = 54,8%, H = 5,56%, N = 11,23%, S = 3,1%. (Analysen von Tumor-Melanin haben in SALKOWSKIS Laboratorium im Mittel ganz ähnliche Werte ergeben: C = 54,9%, H = 5,2%, N = 11,3%, S = 3,4%). Man hat angenommen, daß hier die Muttersubstanz des Adrenalins infolge der Erkrankung der Nebennieren nicht zu Adrenalin aufgearbeitet werden kann und infolgedessen in erhöhtem Maße zur Pigmentbildung verwendet wird². Diese Deutung ist dadurch noch plausibler geworden, daß „Dopa“ jetzt mit Wahrscheinlichkeit als Vorstufe sowohl des Adrenalins wie des Melanins angesehen werden kann; trotzdem handelt es sich nur um eine Hypothese.

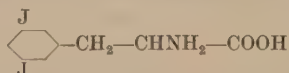
Die Bildung von Adrenalin und von Pigment aus Tyrosin sind als *Nebenwege des Tyrosinabbaues* zu deuten; die Bildung des ochronotischen Pigmentes als pathologischer *Abweg*. Solcher Neben- und Abwege gibt es noch mehrere:

Nach den überraschenden Untersuchungsergebnissen von HARINGTON³ ist das *Thyroxin* nicht, wie KENDALL angenommen hat, ein Tryptophanderivat, sondern besitzt eine Konstitution, die es als Umwandlungsprodukt des Tyrosins kennzeichnet. HARINGTON erhielt bei der Kaliumschmelze von Thyroxin p-Oxybenzoesäure; bei der Behandlung mit Palladiumhydroxyd-Calciumcarbonat ein Desjod-Thyroxin, von der Zusammensetzung C₁₅H₁₅O₄N. DAKIN (zitiert bei HARINGTON und BARGER) beobachtete beim Erhitzen von Thyroxin mit rauchender HJ auf 140° die Bildung von Tyrosin. Schließlich haben HARINGTON und BARGER die Konstitution durch totale Synthese sichergestellt; es ist ein Tetraiodderivat des p-Oxyphenyläthers des Tyrosins



Über die näheren Vorgänge bei der Thyroxinsynthese im Organismus ist noch nichts bekannt.

Die neu ermittelte Konstitution erweist das Tyroxin als einen nahen Verwandten der in *Gorgonia carolinii* und in Badeschwämmen aufgefundenen *Jodgorgosäure*⁴ = 3-5-Dijodtyrosin, deren Entstehung aus Tyrosin ebenfalls kaum zweifelhaft sein kann.



Über das Vorkommen von *Tyramin* (= p-Oxyphenyläthylamin) im Organismus s. S. 926 bei der Besprechung der Nebenwege (Aminbildung).

Auch die Bildung von *p-Oxyphenylmilchsäure* bei schweren Leberaffektionen dürfte als Abweg zu deuten sein. Siehe S. 920.

In jedem normalen Harn kommt eine kleine Menge von sog. „aromatischen Oxy Säuren“ vor. Unter diesem Namen pflegt man p-hydroxylierte N-freie aromatische Carbonsäuren zu verstehen: sie geben die MILLONsche Reaktion und sind wohl sicher als Umwandlungsprodukte des Tyrosins aufzufassen. Zum über-

¹ SPOHR, C. C. u. R. A. MOORE: J. Labor. u. clin. Med. **12**, 438, zitiert nach Chem. Zbl. **1927**.

² CSAKI, L.: Z. exper. Med. **29**, 273 (1922).

³ HARINGTON, Ch. R.: Biochemie. J. **20**, 293, 300 (1926). HARINGTON, Ch. R. u. G. BARGER: Ebenda **21**, 167 (1927).

⁴ WHEELER u. JONES: Amer. J. Chem. **43**, 11 (1910). WHEELER u. L. B. MENDEL: J. of biol. Chem. **7**, 1 (1909).

wiegenden Teil sind es wohl Endprodukte der Tyrosinfäulnis im Darm: p-Oxyphenylpropionsäure, p-Oxyphenyllessigsäure, p-Oxybenzoesäure (s. S. 974, Darmfäulnis). Doch scheinen aromatische Oxy Säuren des Harns zum Teil auch dem tierischen Stoffwechsel selbst zu entstammen. Denn THIERFELDER und NUTTAL¹ fanden sie auch im Harn von jungen Meerschweinchen, deren Darm von Geburt an steril gehalten worden war. Welche p-hydroxylierten aromatischen Säuren dabei vorliegen, ist noch nicht untersucht worden (p-Oxyphenylmilchsäure?; p-Oxyphenyllessigsäure [als Abbauprodukt von Tyramin]?).

Auf einem pathologischen Nebenweg oder Abweg der Zersetzung des Tyrosins (oder Phenylalanins) scheint auch die Substanz zu entstehen, die der EHRLICHschen *Diazoreaktion* im Urin bei schwerer Tuberkulose zugrundeliegt. Nach den Untersuchungen von HERMANNs und SACHS² scheint es sich dabei um ein an Ätherschwefelsäure gebundenes mehrwertiges *Phenol* der Formel ($C_8H_8O_4$) zu handeln, das HERMANNs als ein im Benzolkern oxydiertes *Cumaron* deutet. Nach seinen Angaben ist die Substanz auch im normalen Urin in kleinerer Menge zugegen und offenbar ein normales Endprodukt des endogenen Stoffwechsels der aromatischen Eiweißbausteine. Daß es nicht aus dem exogenen Stoffwechsel stammt, schließt er daraus, daß Zufuhr von Tyrosin seine Menge nicht beeinflusst.

Das Schicksal des *Phenylalanins* ist, wie die Erfahrungen bei Leberdurchblutungen und besonders bei der Alkaptonurie lehren, mit dem des Tyrosins enge verknüpft. Das ergibt sich, abgesehen von der großen Ähnlichkeit ihrer Struktur, schon daraus, daß sie bei der Ernährung einander wahrscheinlich vertreten können (s. oben S. 771); die Hydroxylierung in p-Stellung kann, wie mehrfache Erfahrungen an körperfremden Substanzen (Phenol, Anilin) zeigen, der Organismus leisten. Für den Fall des Phenylalanins wird das noch durch eine Reihe von Beobachtungen bewiesen: EMBDEN und BALDES³ haben bei Durchblutung der Leber mit d, l-Phenylalanin l-Tyrosin erhalten. KOTAKE, MASAI und MORI³ fanden im Harn von Kaninchen, denen sie d, l-Phenylalanin verfüttert hatten, (—)-p-Oxyphenylmilchsäure. Dazu kommt, daß Phenylalanin beim Alkaptonuriker in Homogentisinsäure übergeht und nach dem weiter oben (S. 861) Ausgeführten das Vorhandensein einer Phenolgruppe in p-Stellung geradezu eine Vorbedingung der Homogentisinsäurebildung zu sein scheint.

Die Frage kann nur sein, in welchem Stadium die Hydroxylierung in p-Stellung erfolgt. Nach den Leberdurchblutungsversuchen von EMBDEN und BALDES wird man am einfachsten eine direkte p-Hydroxylierung des Phenylalanins selbst annehmen; die Befunde der japanischen Autoren und die bei der Alkaptonurie ließen sich auch durch p-Hydroxylierung des Desaminierungsproduktes (Phenylbrenztraubensäure) erklären. (S. oben S. 861).

Durch Tyrosinase wird Phenylalanin nicht angegriffen. Da aber Phenylalanin im Tierkörper in Tyrosin übergehen kann, so können auf diesem Umwege auch Melanin und ebenso die anderen Umwandlungsprodukte des Tyrosins (Adrenalin, Thyroxin usw.) aus ihm hervorgehen.

Übersicht über die Abbauege der ketoplastischen Aminosäuren.

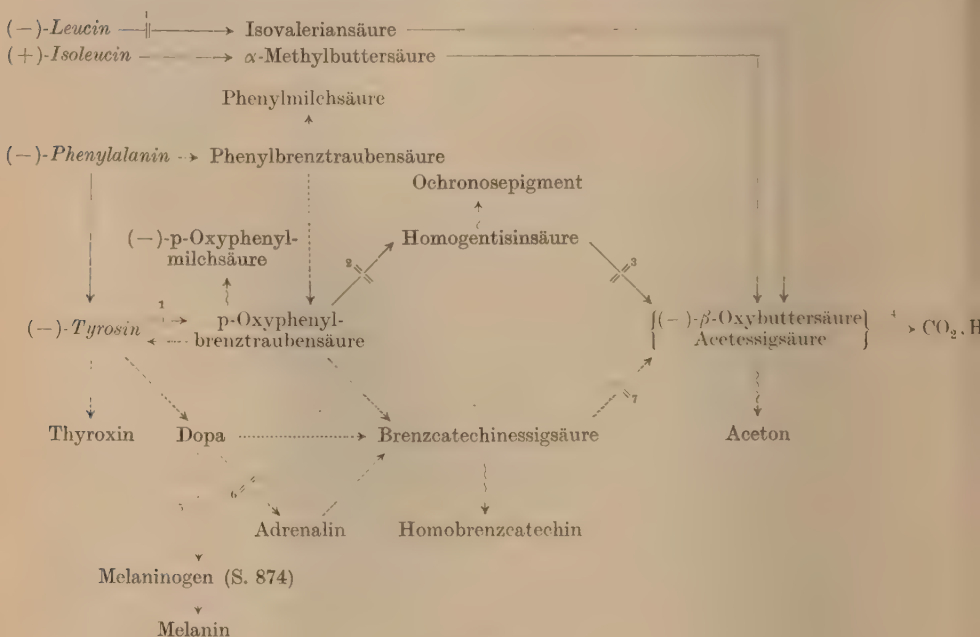
Der folgende Plan soll ein vorläufiges Bild der wahrscheinlichen Abbauege der ketoplastischen Aminosäuren geben. Die vermutlichen Hauptwege sind

¹ THIERFELDER, H. u. NUTTAL: Hoppe-Seylers Z. **21**, 109 (1895/96); **22**, 62 (1896/97).

² HERMANNs, L. u. P. SACHS: Hoppe-Seylers Z. **114**, 79, 88 (1921). — HERMANNs, L.: Ebenda **122**, 98 (1922).

³ EMBDEN, G. u. K. BALDES: Biochem. Z. **55**, 301 (1913). KOTAKE, Y., Y. MASAI u. Y. MORI: Hoppe-Seylers Z. **122**, 195 (1922).

durch Pfeile mit ausgezogenen Linien bezeichnet, die Nebenwege durch solche mit gestrichelten Linien, die pathologischen Abwege (Parektropien) durch solche mit gewellten Linien. Die Doppellinien bedeuten Blockierungen (absolute oder relative) unter abnormen Bedingungen: 1 bei schweren Lebererkrankungen als Ursache der Aminosäurenausscheidung; 2 bei denselben Zuständen als Ursache der Ausscheidung von p-Oxyphenylmilchsäure (?); 3 bei Alkaptonurie; 4 bei Acetonkörperausscheidung; 5. bei Albinismus; 6. bei Addisonscher Krankheit; 7. bei Typhus (Ursache der Diazoreaktion[?]; bei manchen Melanosarkomen[?]).



Eine genaue *thermodynamische* Betrachtung der Vorgänge bei der Homogentisinsäurebildung, bei der Acetonkörperproduktion usw. ist deshalb noch nicht möglich, weil die Verbrennungswärme der Acetessigsäure, Oxybuttersäure, der Homogentisinsäure usw. noch nicht festgestellt sind. Die mol. Verbrennungswärme der Acetessigsäure kann nach einer von LONGUINE angegebenen Formel¹ (Ester) – (Säure) + (Alkohol) – (H₂O) – 2 aus der ihres Äthylesters auf ca. 430 geschätzt werden. Da die mol. Verbrennungswärme des *Leucins* 856 beträgt, nach Abzug der im Körper nicht ausnutzbaren Energie des NH₃ 764, so ist die Bildung der Acetonkörper aus Leucin ein ausgesprochen exothermischer Prozeß. Dasselbe gilt bei ihrer Entstehung aus Tyrosin (mol. Verbrennungswärme 1072, nach Abzug der Verbrennungswärme des NH₃ 980 Cal). Hier geht dem Organismus durch die Acetonausscheidung nur der kleinere Teil der ausnutzbaren Energie verloren. (Die Verbrennungswärme der Oxybuttersäure dürfte etwas größer sein als die der Acetessigsäure; die des Acetons beträgt 427.)

¹ LONGUINE: Ann. Chim., [6] 8, 386 (1922), zitiert nach PARNAS u. BAER: Biochem. Z. 41, 386 (1912).

Als Ort der Bildung der Acetonkörper ist jedenfalls die Leber anzusprechen. In diesem Organ ist die Bildung der Acetessigsäure aus Eiweißbausteinen von EMBDEN und seinen Schülern in Durchströmungsversuchen entdeckt und studiert worden; mit anderen Organen wurden von ihnen negative Resultate erhalten¹. Daß die Leber das einzige Organ ist, in dem Acetonkörper aus Eiweiß, resp. aus Aminosäuren entstehen, ist allerdings noch nicht exakt bewiesen; daß ihr dabei aber jedenfalls eine ganz besonders bevorzugte Stellung zukommt, ergibt sich außer aus den angeführten Erfahrungen EMBDENS aus den Versuchen FISCHLERS und seiner Mitarbeiter. KERTESS² fand, daß Injektion von d,l-Leucin in die Vene eines Hinterbeines eines hungernden phlorrhizinvergifteten Eck-Hundes die Acetonkörperausscheidung nicht beeinflußt. Dagegen tritt eine klare Steigerung ein, wenn der Versuch an einem Tier mit „umgekehrter ECKscher Fistel“ (s. S. 796) ausgeführt wird, wobei das Phenylalanin direkt in die Leber gelangt.

Die Menge von Acetonkörpern, die aus einer bestimmten Menge abgebauten Eiweißes entstehen kann, läßt sich unter Zugrundelegung der oben gegebenen Formeln über ihre Bildung aus den vier ketoplastischen Aminosäuren berechnen, nach denen aus jedem Molekül dieser Aminosäuren die Bildung eines Mol. Acetonkörper zu erwarten ist.

Zur Kontrolle dieser Voraussetzung könnte man die quantitativen Ergebnisse der Versuche mit den einzelnen ketoplastischen Aminosäuren heranziehen. Doch kommt man dabei zu wenig befriedigenden Resultaten. Die beobachteten Steigerungen der Acetonkörperausscheidung lagen meist weit unter dem theoretischen Wert, nicht selten wurde überhaupt keine Vermehrung vermißt; gelegentlich wurde sie auch höher gefunden, als zu erwarten war. So ergab Tyrosin in einem Falle von THANNHAUSER und MARKOWICZ³ keine Acetonkörpervermehrung, in einem zweiten eine Steigerung entsprechend 50,7% der Theorie; dazu kommt noch die nicht berücksichtigte Acetonausscheidung durch die Ausatemungsluft. Phenylalanin bewirkte in einem Falle keine, in einem anderen eine sehr erhebliche, für eine genauere Berechnung aber nicht verwendbare Zunahme. — Aus 100 g Leucin wäre theoretisch die Entstehung von 77,8 g Acetonkörper (berechnet als Acetessigsäure) zu erwarten. In einem Versuche von BAER und BLUM⁴ betrug die Steigerung nach 33,75 g Leucin schätzungsweise 10 g, als Acetessigsäure berechnet, d. i. etwa 25% der Theorie; in 2 Fällen von BORCHARDT und LANGE⁵ (kohlehydratfreie Kost; nach 28 + 30 g ein Plus von etwa 1—2 g) nur wenige %. In 3 Fällen von THANNHAUSER und MARKOWICZ³ keine Steigerung, in einem vierten eine sehr bedeutende Vermehrung (nach 50 g 23,73 g Aceton), entsprechend 107% der Theorie; das wäre ein für quantitative Umsetzung leidlich stimmender Wert, wenn nicht die ausatmete Acetonmenge noch dazukäme. Diese mangelhaften Übereinstimmungen mit den theoretischen Werten beruhen zum Teil gewiß darauf, daß die gebildeten Acetonkörper zum Teil oder auch gänzlich weiter verarbeitet werden können; ferner auf der großen Schwierigkeit, beim menschlichen Diabetes gleichmäßige Versuchsbedingungen zu schaffen. Endlich ist es möglich, daß gewisse Reizwirkungen, etwa in Zusammenhang mit der spezifisch-dynamischen Wirkung der Aminosäuren, eine Rolle spielen⁶.

Für den Gehalt der Eiweißkörper an ketoplastischen Aminosäuren ist man allerdings auf Schätzungen angewiesen, da die bei der Hydrolyse isolierten Mengen nur Minimalwerte bedeuten. Geht man für die Berechnung vom Fleisch als dem wichtigsten Eiweißträger aus⁷ und nimmt man an, daß aus 100 g Fleischiweiß bei der Hydrolyse infolge der Wasseraufnahme etwa 114 g Aminosäuren entstehen; ferner, daß in dem Rest, der bei der Aufarbeitung des Hydrolysengemisches der

¹ KALBERLAH: Hofmeisters Beitr. 8, 1 (1906).

² KERTESS, E.: Hoppe-Seylers Z. 106, 258 (1919).

³ BAER, J. u. L. BLUM: Arch. f. exper. Path. 55, 89 (1906). — BORCHARDT, L. u. F. LANGE: Hofmeisters Beitr. 9, 116 (1907). — THANNHAUSER u. MARKOWICZ: Klin. Wschr. 4, 2093 (1925).

⁴ FAULT, W.: Münch. med. Wschr. 71, 1718 (1924). — Siehe auch S. J. THANNHAUSER: Ebenda S. 1419. — THANNHAUSER u. MARKOWICZ: Zitiert unter ³.

⁵ Zugrunde gelegt ist die Analyse des Ochsenfleisches von OSBORNE und JONES [Amer. J. Physiol. 24, 437 (1909)]: Leucin 11,65%, Tyrosin 2,20%, Phenylalanin 3,15%; Gesamtmenge der isolierten Aminosäuren 67,3%.

Trennung entgangen ist, sich ebensoviel ketoplastische Aminosäuren finden wie unter den isolierten Bausteinen, so kommt man auf einen Gehalt des Ochsenfleisches von 19,6% Leucin, 3,73% Tyrosin und 5,34% Phenylalanin. Wenn aus jedem Mol. dieser Aminosäuren je ein Mol. Acetessigsäure entsteht, so berechnet sich deren Menge auf $15,3 + 2,1 + 3,3 = 20,7$ g Acetessigsäure aus 100 g Fleischeiweiß. Andere tierische Proteine dürften eher höhere Werte liefern, da der Gehalt der meisten Eiweißkörper an aromatischen Bausteinen höher ist. SHAFFER¹ kommt denn auch bei einer ähnlichen Schätzung zu dem Schluß, daß 1 g Eiweiß-N 15 Millimol Acetessigsäure entspricht, d.h., daß aus 100 g Eiweiß 24,7 g Acetessigsäure entstehen würden. Man darf also annehmen, daß Eiweiß etwa 20–25% seines Gewichtes Acetonkörper (berechnet als Acetessigsäure) zu liefern vermag. Diese Menge steht erheblich zurück gegen die Menge von Zucker, die aus Eiweiß entstehen kann, und die auf rund 60% des Eiweißes geschätzt wird (s. oben S. 847). Auch molekular berechnet hat die Zuckerbildung aus Eiweiß das Übergewicht über die Ketonkörperbildung: aus 100 g Eiweiß können 0,33 Mol. Zucker entstehen, aber nur 0,20–0,25 Mol. Ketonkörper. Das kommt auch biologisch zum Ausdruck, besonders wenn man annimmt (wie das SHAFFER neuerdings vertritt), daß ein Glucosemolekül zwei Acetessigsäuremoleküle zur Zersetzung zu bringen vermag. Die glucoplastischen wirkenden Eiweißbausteine vermögen infolgedessen über die aus den ketoplastischen Bausteinen entstandenen Acetonkörper hinaus noch auf weitere (aus Fett stammende) Acetonkörpermoleküle „ketolytisch“ zu wirken, d. h. das Eiweiß im ganzen betrachtet, stellt sich als eine „antiketoplastisch“ wirkende Substanz dar. Selbstverständlich gilt das nur insoweit, als der Eiweißzucker ordnungsgemäß verwendet werden kann, z. B. im Hunger; nicht aber im Diabetes.

Eine Reihe von amerikanischen Autoren, besonders SHAFFER², haben auf Grund derartiger Berechnungen Formeln für die „ketogene Bilanz“ resp. das „ketogene Gleichgewicht“ aufgestellt. Es wurde berechnet, bei welcher Kostzusammensetzung eben gerade keine Acetonkörper ausgeschieden würden. Die Durchrechnung von Acidosefällen der Literatur, sowie eigens angestellte Stoffwechselversuche mit kohlehydratarmer Kost haben gezeigt, daß die aufgestellten Formeln annähernd richtig sein dürften.

Freilich lassen sich gegen solche Berechnungen auch Bedenken geltend machen³. Sie lassen unerklärt, warum die Acidosebereitschaft nach Tierart, Alter, Individualität usw. sehr verschieden ist, bei Gesunden wie bei Kranken. Man hat beobachtet, daß Fettzufuhr bei reichlicher Eiweißzufuhr eine viel stärkere Acetonkörperausscheidung bewirken kann als bei eiweißarmer Kost. FALTA³ hat sich deshalb gegen die ausschließlich stoffliche Betrachtungsweise gewendet und eine „spezifisch ketogene Wirkung“ der Eiweißzufuhr angenommen, die vielleicht mit der spezifisch-dynamischen Wirkung zusammenfalle. Es ist klar, daß die Zufuhr von Eiweißkörpern für die Beurteilung viel verwickeltere Verhältnisse schafft als die von einzelnen Bausteinen, und daß vor allem Erfahrungen beim menschlichen Diabetes mit seiner wechselnden Toleranz gegen Kohlehydrate in dieser Frage wenig beweisen.

Die Frage, ob die Acetonkörperbildung aus den genannten 4 Aminosäuren (Leucin, Isoleucin, Tyrosin, Phenylalanin) den obligaten Abbaueweg dieser Bausteine

¹ SHAFFER, P. A.: J. of biol. Chem. **54**, 399 (1922). Die erste derartige Schätzung rührt von R. T. WOODYATT her (Arch. int. Med. **28**, 125 (1921)).

² SHAFFER, P. A.: J. of biol. Chem. **47**, 433 (1921); **49**, 143 (1921); **54**, 399 (1922). HUBBARD, R. S. u. F. R. WRIGHT: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **19**, 91 (1921). — J. of biol. Chem. **50**, 361 (1922). — HUBBARD, R. S.: Ebenda **51**, 115 (1923). WILDER, R. M. u. M. D. WILDER: Ebenda **52**, 393 (1922).

³ FALTA, W.: Münch. med. Wschr. **71**, 1716 (1924).

vorstellt, der auch unter physiologischen Verhältnissen regelmäßig beschriftet wird, ist mit großer Wahrscheinlichkeit zu *bejahen*. Dafür spricht das Vorkommen der Acetonkörperausscheidung in Zuständen, die von der Norm wohl nicht sehr weit entfernt sind, wie im Hunger, in der normalen künstlich durchbluteten Leber; ferner das Vorkommen geringer Mengen von Acetonkörpern im normalen Harn, Steigerung dieser Menge nach Alkalizufuhr¹. Daß sie unter bestimmten abnormen Bedingungen, besonders bei Kohlehydratmangel, in großer Menge ausgeschieden werden, liegt augenscheinlich an ihrer Unzerstörbarkeit unter diesen Verhältnissen, nicht an einer gesteigerten Bildung. Mit Bestimmtheit kann jedoch nicht behauptet werden, daß unter gewöhnlichen Bedingungen aus den Eiweißbausteinen ebensoviel Acetonkörper entstehen wie bei Kohlehydratmangel. Gewisse Beobachtungen zeigen, daß hierbei verschiedene Stoffwechselvorgänge anders verlaufen. Das zeigt z. B. das starke Absinken oder Verschwinden der Homogentisinsäureausscheidung beim Alkaptonuriker und die sehr starke Einschränkung der Hippursäuresynthese (s. S. 767).

Bezüglich der *weiteren Schicksale* der aus den ketoplastischen Aminosäuren gebildeten *Acetonkörper* wird auf das Kapitel über den intermediären Stoffwechsel der Fette verwiesen. Hier sei nur bemerkt, daß die bekannte „ketolytische“ Wirkung der Glucose den Gedanken nahelegt, daß die Acetonkörper, insbesondere die so reaktionsfähige Acetessigsäure, eine Verbindung mit Glucose oder einem ihrer Abbauprodukte eingehen müssen, um verbrannt werden zu können.

Andere Beobachtungen weisen darauf hin, daß im Stadium der Acetonkörper eine Umbildung in Zucker erfolgen soll. Manche Autoren nehmen einen Abbau der Acetessigsäure zu Essigsäure an. Beide Anschauungen lassen sich auch miteinander vereinigen. Nach einer zuerst von THUNBERG² ausgesprochenen Hypothese könnte die Essigsäure durch dehydrierende Synthese in Bernsteinsäure übergehen, die als Zuckerbildner bekannt ist (s. S. 834). Da die Essigsäure vermutlich auch als Abbauprodukt der Brenztraubensäure und der Milchsäure und damit auch der Glucose auftreten kann, so wäre hier ein Circulus gegeben, in den die Abbauewege der verschiedensten Körperstoffe einmünden würden, und der gleichzeitig für Aufbau des Zuckers bedeutungsvoll wäre. Doch ist zu betonen, daß ein wesentliches Glied dieses Kreises, die Synthese von Bernsteinsäure aus Essigsäure, noch durchaus hypothetisch ist. Als Zwischenprodukt eines Zuckeraufbaues aus den Acetonkörpern käme ferner die Milchsäure in Betracht. Nach reichlicher Zufuhr von β -Oxybuttersäure tritt Milchsäure im Harn auf; doch liegt kein Beweis vor, daß sie wirklich aus der gereinigten Oxybuttersäure entstanden ist³.

Eine weitere Brückenverbindung zwischen Ketonkörpern und Zucker, die in umgekehrter Richtung gangbar ist, ergibt sich aus dem von FRIEDMANN⁴ beobachteten Übergang von Acetaldehyd in Acetessigsäure bei Leberdurchblutungen. Als Zwischenprodukt dieser Synthese tritt wahrscheinlich Aldol $\text{CH}_3\text{—CHOH—CH}_2\text{—CHO}$ auf. Aber auch Essigsäure hat sich als Acetessigsäurebildner erwiesen⁵.

So können die anfangs völlig getrennten Abbauewege der glucoplastischen und der ketoplastischen Bausteine in ihrem Endverlauf sich in verschiedener Weise miteinander vereinigen.

¹ DAVIS, HALDANE u. KENNAWAY: J. of Physiol. **54**, 32 (1920).

² THUNBERG, T.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **40**, 1 (1920). Siehe auch H. MÜLLER: Helvet. chim. Acta **5**, 163, 239 (1922). — WIELAND, H. in Asher Spiros Ery. Physiol. **20**, 477 (1922).

³ KNOOP, F. u. H. JOST: Hoppe-Seylers Z. **130**, 338 (1923).

⁴ FRIEDMANN, E.: Hofmeisters Beitr. **11**, 202 (1908).

⁵ LOEB, A.: Biochem. Z. **46**, 118 (1912).

Eine zusammenfassende Betrachtung ergibt demnach das Bestehen von *zwei Hauptbahnen des Abbaues der Körperstoffe*:

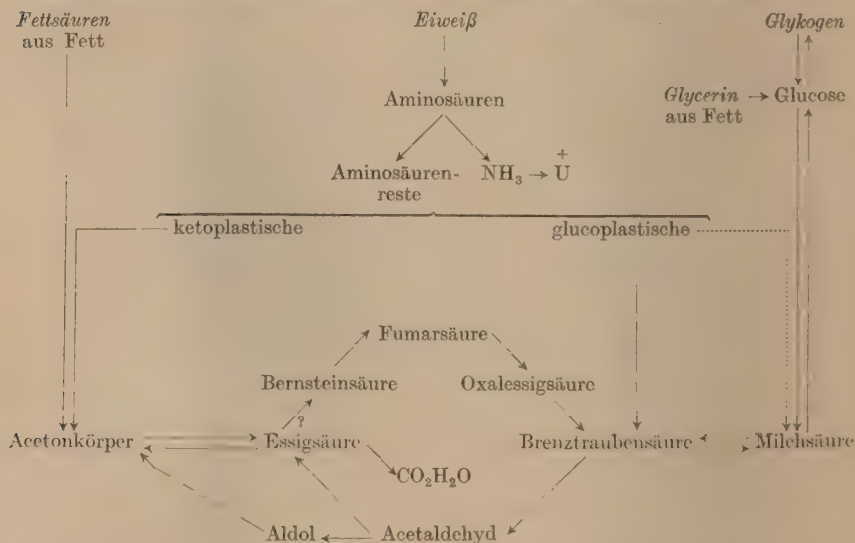
Die eine ist die der Kohlehydrate und ihrer Abkömmlinge. Die Zahl ihrer Kohlenstoffatome ist regelmäßig 3 oder ein Mehrfaches davon. Hauptprodukte des intermediären Abbaues sind Milchsäure und Brenztraubensäure. Dieser *Zucker-Milchsäurebahn* schließt sich auch das — ebenfalls aus 3 Kohlenstoffatomen bestehende — *Glycerin* aus den Fetten an.

Die zweite Hauptbahn ist die der Fettsäuren der Fette. In ihrer C-Atomzahl herrscht die Ziffer 2 vor (gerade Anzahl von C-Atomen). Beim Abbau treten Acetonkörper auf (*Fettsäuren-Acetonkörperbahn*).

Von den Eiweißbausteinen schließt sich der größere Teil der Zucker-Milchsäurebahn an, ein kleinerer der des Fettsäure-Acetonkörperabbaues.

Schließlich treten beide Hauptbahnen miteinander durch mehrfache brückenartige Übergänge in Verbindung.

Die Endstrecke des Abbaues zu CO_2 und H_2O ist noch unbekannt.



III. Hauptgruppe der Aminosäuren.

(Aglukoplastische, aketoplastische Hauptgruppe.)

In diese Gruppe werden alle diejenigen Bausteine zusammengefaßt, die im Organismus weder Zucker noch Acetonkörper in sicher nachweisbarer Menge liefern. Da die Glieder dieser Gruppe nur in negativem Sinne gekennzeichnet sind, dürfte es sich hier — im Gegensatz zu den beiden ersten Hauptgruppen — nicht um eine natürliche biologische Gruppe handeln.

Es sollen hier besprochen werden: Tryptophan, Lysin; ferner das Histidin, dessen Zuckerbildungsvermögen sehr fragwürdig ist, und endlich das Glukosamin, das zwar keine Aminosäure ist, aber doch zu den regelmäßigen Eiweißbausteinen gehört.

Tryptophan. Daß Tryptophan im Organismus weder Zucker noch Acetonkörper liefert, ist von DAKIN¹ ermittelt worden. Daß der im Indolring vorgebildete

¹ DAKIN: J. of biol. Chem. **14**, 321 (1913).

Benzolring bei der Alkaptonurie auch nicht in Homogentisinsäure übergeht, ergibt sich aus den Untersuchungen von O. NEUBAUER¹ und von GARROD¹, steht auch mit der Unfähigkeit, Acetonekörper zu liefern, in gutem Einklang.

Tryptophan wird im allgemeinen wie die übrigen Eiweißbausteine im Organismus zu Harnstoff, Kohlensäure und Wasser verbrannt. Eine Ausnahmestellung nimmt hier der Hund und der ihm nahe verwandte südamerikanische Steppenwolf, die Coyote² (*Canis oehropus*) ein. Im Harn dieser Tiere (nicht aber bei Wolf, Fuchs, Katze usw.) findet sich nämlich die *Kynurensäure* als unvollkommenes Abbauprodukt des Tryptophans. Entdeckt durch LIEBIG, wurde ihre Konstitution durch KRETSCHY, WENZEL, CAMPS, ELLINGER und HOMER³ aufgeklärt; sie ist γ -Hydroxychinolin- α -Carbonsäure (Formel s. unten).

Die Menge der Kynurensäure im Hundeharn ist sehr schwankend. Ihre Abhängigkeit von der Eiweiß-(Fleisch-)Zufuhr wurde von ECKARD⁴ festgestellt und von A. SCHMIDT⁴ bestätigt. Im Urin mancher Hunde wurde, besonders bei fleischloser Nahrung, die Säure vermißt⁴. VOIT⁴ wies nach, daß Hundeharn auch bei Inanition Kynurensäure enthalten kann: sie muß hier dem endogenen Stoffwechsel entstammen. — Nachdem schon ECKARD aufgefallen war, daß Leimzufuhr die Kynurensäureausscheidung nicht beeinflußt, hat ELLINGER⁵ die wichtige Tatsache gefunden, das innerliche und subcutane Zufuhr von Tryptophan die Menge der Kynurensäure steigert. Selbst bei Kaninchen, in deren Harn die Säure sonst nicht vorkommt, tritt sie nach Tryptophanzufuhr auf. So fanden MATSUOKA und YOSHIMATSU⁶ im Harn zweier Kaninchen, die an 4—5 aufeinanderfolgenden Tagen täglich 4—5 g l-Tryptophan subcutan erhalten hatten, 9,7 g Kynurensäure. (Daneben fanden sie 9,1 g einer Substanz von der wahrscheinlichen Zusammensetzung $C_{13}H_{14}N_2O_4$, Sm-P 196°, deren Struktur noch nicht aufgeklärt ist.) Durch Vitalfärbung der Sternzellen der Leber wird die Bildung von Kynurensäure aus l-Tryptophan beim Kaninchen nicht beeinflußt⁷. — dl-Tryptophan liefert beim Kaninchen sehr viel weniger Kynurensäure als die natürliche Form⁷.

Die Umwandlung des Indolabkömmlings Tryptophan in ein Chinolinderivat ist nicht so befremdlich, wie es auf den ersten Blick erscheinen möchte. Ähnliche Umlagerungen sind auch in vitro beobachtet worden. MAGNANINI⁸ hat die Umwandlung von Indol in β -Chlorchinolin beschrieben, und ELLINGER hat aus Indolaldehyd, Chloroform und Pottasche (TIEMANN-REIMERSche Reaktion) β -Chlorchinolin erhalten.

ELLINGER und MATSUOKA⁹ haben es unternommen, den Weg der Umwandlung des Tryptophans in Kynurensäure klarzulegen. Sie haben gefunden, daß auch die *Indolbrenztraubensäure* beim Kaninchen zu Kynurensäureausscheidung führt. 1,2 bis 11,7% der injizierten Säure erschienen in dieser Form im Harn (von eingespritztem l-Tryptophan 7—28%). Auch in der künstlich durchströmten isolierten Hundeleber liefern sowohl Tryptophan wie auch Indolbrenztrauben-

¹ GARROD, A. E.: Inborn errors of metabolism.⁷ London 1909. — NEUBAUER, O.: Dtsch. Arch. klin. Med. **95**, 211 (1909).

² SWAIN: Amer. J. Physiol. **13**, 30 (1905).

³ LIEBIG, J.: Liebig's Ann. **86**, 125 (1853). — HOMER, A.: J. of biol. Chem. **17**, 509 (1914).

⁴ ECKARD: Liebig's Ann. **97**, 358 (1852). — SCHMIDT, AUG.: Inaug.-Dissert. Königsberg 1884. VOIT u. RIEDERER: Über die Ausscheidung der Kynurensäure. 1865. S. auch S. 737.

⁵ ELLINGER, A.: Hoppe-Seylers Z. **43**, 325 (1904).

⁶ MATSUOKA, Z. u. N. YOSHIMATSU: Hoppe-Seylers Z. **143**, 206 (1925).

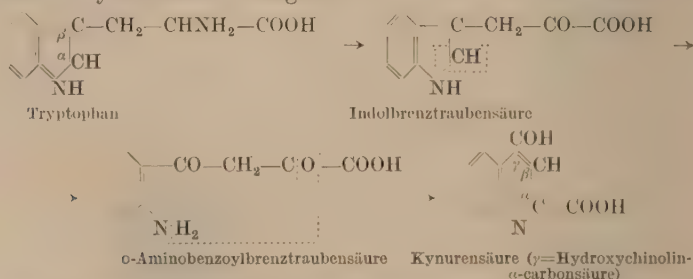
⁷ MATSUOKA, Z., S. TAKEMURA u. N. YOSHIMATSU: Hoppe-Seylers Z. **143**, 199 (1925).

⁸ MAGNANINI: Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 2608 (1887). — ELLINGER, A.: Hoppe-Seylers Z. **91**, 45 (1914). — Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 2515 (1906).

⁹ ELLINGER, A. u. Z. MATSUOKA: Hoppe-Seylers Z. **109**, 259 (1920).

säure Kynurensäure; letztere in einer Ausbeute bis zu 12% der Theorie¹. Mit diesen Versuchen ist die Leber als Ort der Kynurensäurebildung² bewiesen und ferner das intermediäre Auftreten der Indolbrenztraubensäure — deren Bildung auch nach den sonst gültigen Regeln des typischen Aminosäurenabbaus zu erwarten ist — wahrscheinlich gemacht.

Im Stadium der Indolbrenztraubensäure dürfte die Öffnung des Pyrrolringes zwischen α - und β -Kohlenstoffatom stattfinden. Durch Oxydation und CO_2 -Abspaltung dürfte die (bisher noch nicht bekannte) o-Aminobenzoyl-brenztraubensäure entstehen. Sie würde unter Austritt von H_2O und Verschiebung eines H-Atoms in Kynurensäure übergehen.



Die Formeln zeigen, daß die Bildung der Ketonsäure hier geradezu die notwendige Voraussetzung für die Schließung des Chinolinringes bildet. — Daß die OH-Gruppe in γ -Stellung nicht erst sekundär entsteht, ergibt sich daraus, daß Chinolin- α -carbonsäure im Organismus nicht in Kynurensäure übergeht.

Auch bei Hunden, die relativ viel Kynurensäure ausscheiden, ist deren Menge erheblich geringer als bei quantitativem Übergang des umgesetzten Tryptophans in Kynurensäure erwartet werden müßte. Aus den Angaben FÜRTHS und seiner Mitarbeiter³ können auf 1g Nahrungs-N rund 125mg Tryptophan gerechnet werden, die bei quantitativer Umwandlung 116mg Kynurensäure liefern müßten. Aus den Versuchen von MENDEL und JACKSON sowie von MENDEL und SCHNEIDER⁴ kann man andererseits entnehmen, daß die meisten Hunde auf 1g Total-N zwischen 10 und 40mg Kynurensäure ausscheiden. Das würde heißen, daß meist 8—34% der theoretisch möglichen Menge als Kynurensäure im Harn erscheinen. Meist liegen die Werte näher der unteren Grenze. Auch von eingegebenem Tryptophan wird immer nur ein Teil als Kynurensäure ausgeschieden; nach HOMER⁵ im Durchschnitt 10%, im Maximum 38%, manchmal auch nur 5% der theoretischen Menge; relativ wenig bei jungen Tieren; nach ELLINGER bei manchen Hunden überhaupt nichts.

Was ist mit dem Hauptteil des umgesetzten Tryptophans geschehen, der nicht als Kynurensäure ausgeschieden wurde? Diese Frage ist verschieden beantwortet worden. Die älteren Autoren (HAUSER, SOLOMIN⁶) geben an, daß Hunde

¹ MATSUOKA, Z.⁷ u. TAKEMURA: J. of Biochem. **1**, 175 (1922).

² Bei Hunden mit Eckseher Fistel findet noch Kynurensäurebildung statt [E. ABDEHALLDEN, LONDON u. PINCUSOHN: Hoppe-Seylers Z. **62**, 139 (1909)]; doch kann daraus nicht der Schluß gezogen werden, daß auch andere Organe als die Leber Kynurensäure zu bilden vermögen; denn die Eckfistel bedeutet keine wirkliche Ausschaltung des Organs.

³ FÜRTH, O. u. LIEBEN: Biochem. Z. **122**, 58 (1921). — FÜRTH, O. in Asher-Spiros Erg. Physiol. **24**, 52 (1925).

⁴ MENDEL, L. B. u. H. C. JACKSON: Amer. J. Physiol. **2**, 1 (1898). — MENDEL, L. B. u. SCHNEIDER: Ebenda **5**, 427 (1901).

⁵ HOMER, A.: J. of biol. Chem. **22**, 391 (1925).

⁶ HAUSER, A.: Arch. exper. Path. **36**, 1 (1895). — SOLOMIN: Hoppe-Seylers Z. **23**, 497 (1897).

von zugeführter Kynurensäure einen erheblichen Teil zerstören. Von innerlich verabreichter Kynurensäure fand HAUSER 36.1, SOLOMIN nur 9,5% im Harn wieder; von subcutan injizierter SOLOMIN 82,8%. Sie schlossen daraus, daß im Körper des Hundes wahrscheinlich viel mehr Kynurensäure entstehe als mit dem Harn ausgeschieden wird. Nach neueren Untersuchungen von HOMER¹ wird jedoch eingebrachte Kynurensäure vom Hund fast quantitativ ausgeschieden: von 690 mg subcutan eingespritzter Kynurensäure wurden 630 mg, von 330 mg per os gegebener 266 mg im Urin wiedergefunden. Sie schließt daraus, daß im Körper des Hundes *nicht* wesentlich mehr Kynurensäure gebildet werde als der Gehalt des Harnes anzeigt. Danach wäre die Kynurensäurebildung nicht der einzige, ja nicht einmal der Hauptweg für den Abbau des Tryptophans im Hundeorganismus.

Eine weitere Frage ist, ob bei den *anderen Säugtieren*, die keine Kynurensäure ausscheiden, diese Substanz als Zwischenprodukt im Stoffwechsel auftritt. Daß zwischen Hund und anderen Säugern kein grundsätzlicher Unterschied in der Kynurensäurebildung besteht, geht aus der erwähnten Beobachtung von ELLINGER hervor, daß Kaninchen nach Tryptophanzufuhr Kynurensäure ausscheiden. ELLINGER hat daher seine Abbaustudien an Kaninchen ausführen können. SOLOMIN² hat gezeigt, daß Kaninchen eingeführte Kynurensäure zu einem großen Teil zerstören: von innerlich gegebener wurden nur 9,6 bis 22,1%, von injizierter 58–60% wieder ausgeschieden. Noch stärker scheint das Kynurensäurezerstörungsvermögen des Menschen zu sein. HAUSER² hat in einem Selbstversuch bis zu 3,986 g genommen, ohne unveränderte Substanz im Harn zu finden. SOLOMIN² berichtet über ein ähnliches Resultat; von eingespritzter Kynurensäure wurden 72% verbrannt. FÜRTH und LIEBEN³ berechnen die tägliche Tryptophanzufuhr des Menschen bei eiweißreicher Ernährung mit 2,5–3,2 g, was rund 2,3 bis 3,0 g Kynurensäure entspräche: das ist weniger als in HAUSERS Versuch allerdings bei innerlicher Darreichung — glatt zerstört wurde. Danach liegt kein Grund vor, für das Kaninchen und auch für den Menschen eine andere Art des Tryptophanabbaues anzunehmen wie für den Hund; zum mindesten ist die Möglichkeit, daß Kynurensäure auch hier als intermediäres Produkt auftritt, nicht von der Hand zu weisen. Die Kompliziertheit des Weges: Aufspaltung des Indolringes — Schließung des Chinolinringes — Wiederaufspaltung des Chinolinringes — bildet keinen Gegengrund. Vielleicht gelingt noch einmal die Auffindung der Kynurensäure unter besonderen Bedingungen auch beim Menschen.

Mag der Hauptabbau des Tryptophans über die Kynurensäure erfolgen oder auf einem anderen Wege, in jedem Falle dürfte die Stufe der *Indolbrenztraubensäure* durchlaufen werden. Dafür spricht das analoge Verhalten des Tyrosinabbaues und die Unverbrennlichkeit anderer denkbarer Abbauprodukte, z. B. des Tryptamins. Auf der Stufe der Indolbrenztraubensäure tritt dann offenbar eine Veränderung im Kern ein, die zur Aufspaltung eines der beiden Ringe führt: denn die Indolessigsäure, die bei einfacher Decarboxylierung entstehen würde, wäre nicht mehr völlig verbrennlich. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß die Öffnung des Ringes immer an derselben Stelle erfolgt wie bei der Kynurensäurebildung, so daß o-Aminobenzoyl-brenztraubensäure entsteht (Formel s. oben S. 886). Chinolinringschluß wurde in diesem Stadium zur Kynurensäurebildung führen; andererseits könnte ein Abbau auf anderem Wege ohne Ringschluß statthaben. Dieser Abbau muß aber in anderen Bahnen verlaufen als auf dem Alkaptonweg, denn Tryptophan ist kein Homogentisinsäurebildner (s. oben S. 854).

¹ HOMER, A.: Zitiert auf S. 886.

² HAUSER: Zitiert auf S. 886. — SOLOMIN: Zitiert auf S. 886.

³ FÜRTH, O. u. FR. LIEBEN: Biochem. Z. **122**, 58 (1921).

Über *Nebenwege* und *Abwege* beim Tryptophanabbau ist nicht viel bekannt.

Das *Methylchinolin*, das ALDRICH und JONES¹ in der Analdrüse des amerikanischen Stinktieres aufgefunden haben, dürfte seine Entstehung einem der Kynurensäurebildung ähnlichen Vorgänge verdanken.



Eine Zeitlang glaubte man, daß das *Thyroxin* der Schilddrüse als ein Tryptophanderivat aufzufassen sei (KENDALL). Durch HARRINGTON ist es aber als Tyrosinabkömmling erkannt worden (s. oben S. 878).

Da der Indolring einen ausgesprochen chromogenen Komplex hat, so liegt es nahe, Beziehungen zu den verschiedenen *Farbstoffen* des Tierkörpers anzunehmen. Der *Purpur* der Purpurschnecke (*Murex brandaris*) der als 6-6-Dibromindigo erkannt ist, dürfte sich wohl sicher vom Tryptophan ableiten. Im Tier selbst findet sich sein Chromogen.

Der Farbstoffanteil des *Blutfarbstoffes*, das Hämochromogen, ist bekanntlich im wesentlichen aus Pyrrolabkömmlingen aufgebaut, ebenso der aus ihm sich ableitende Gallenfarbstoff. Da mit der Nahrung in der Regel keine erheblichen Mengen von Pyrrolsubstanzen zugeführt werden, so ist zu schließen, daß sie im Körper erst gebildet werden müssen. Man hat daran gedacht, daß der im Indolring vorgebildete Pyrrolring dabei Verwendung finden möchte, und daß so zum Teil die Notwendigkeit der Tryptophanzufuhr sich erkläre. Beweise dafür liegen jedoch nicht vor; Pyrrolringe könnten sehr wohl aus anderen Quellen (Prolin, Glutaminsäure, Glucosamin) entstehen. Eine quantitative Betrachtung ergibt, daß das zur Verfügung stehende Tryptophan zur Bildung der benötigten Pyrrolsubstanzen ziemlich knapp ausreichen könnte. Bestimmungen der Gallenfarbstoffausscheidung haben ergeben, daß der Mensch pro Tag etwa 0,5 g Bilirubin verliert, das sind 0,049 g Pyrrol-N. Um diese zu liefern, müßten täglich 0,71 g Tryptophan ihren Pyrrolring restlos zur Verfügung stellen. Die tägliche Zufuhr von Tryptophan ist nach FÜRTH und LIEBEN bei freigewählter ausgiebiger Fleischnahrung auf 2,5–3,2 g zu schätzen, kann aber ohne Schaden auf 1,2–1,4 g herabgesetzt werden, für kürzere Zeitperioden sogar auf 1–0,63 g. Da das Tryptophan wohl sicher noch andere stoffliche Funktionen hat und der Körper bei einem so wichtigen Bedarfstoff, wie es das Hämoglobin ist, mit großen Sicherheitsreserven arbeiten dürfte, spricht diese Berechnung eher *gegen* die ausschließliche Entstehung der Pyrrolringe aus Tryptophan. Beim Hunde, bei dem ein erheblicher Teil des Tryptophans als Kynurensäure ausgeschieden wird, dieser Anteil kommt für eine Verwertung seines Pyrrolringes naturgemäß nicht in Betracht, dürfte eine ähnliche Berechnung noch ungünstigere Resultate ergeben; sie ist aber derzeit nicht durchführbar, da der Tryptophanbedarf des Hundes nicht bekannt ist.

Man hat auch angenommen, daß die *Melanine* des Organismus sich vom Tryptophan ableiten könnten. Die dunkelgefärbten Substanzen, die bei der Säurehydrolyse des Eiweißes auftreten, und die in mancher Beziehung den Melaninen ähnlich sind — sie werden als „Melanoidine“ bezeichnet —, entstammen der Zersetzung des Tryptophans. Trotzdem ist die Bewertung des Tryptophans als Muttersubstanz der natürlichen Melanine derzeit in den Hintergrund getreten gegenüber der Anschauung, daß die Melanine durch Tyrosinasewirkung aus Tyrosin entstehen (s. oben S. 873). Daß die natürlichen Melanine — wenigstens die normalen, eine einheitliche Genese haben, dürfte aus ihrem völligen Fehlen beim Albinismus hervorgehen.

Gewisse Anhaltspunkte ergeben sich dafür, daß manche *pathologische* Melanine Beziehungen zum Tryptophan haben. EPPINGER⁴ hat aus dem Harn eines Kranken mit Melanosarkom das Melanogen isoliert, das der THORMÄHLENSCHEN Farb-reaktion zugrundeliegt, und es als eine amidierte und an Schwefelsäure gebundene N-Methyl-pyrrolidin-oxy-carbonsäure gedeutet, die durch Abbau aus Tryptophan

¹ ALDRICH u. JONES: J. of exper. Med. **2**, 439 (1897).

² SACHS u. KEMPF: Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 3303 (1903). — SACHS u. SICHEL: Ebenda **37**, 1868 (1904). — FRIEDLÄNDER, P.: Ebenda **42**, 765 (1909); **55**, 1655 (1922). — Mh. f. Chem. **30**, 247 (1909).

³ GOODMAN, E. H.: Hofmeisters Beitr. **9**, 91 (1907). — BRUGSCH, Th. u. K. RETZLAFF: Z. exper. Path. u. Ther. **11**, 508 (1912).

⁴ EPPINGER, H.: Biochem. Z. **28**, 181 (1910).

entstünde. Abgesehen davon, daß diese Formel nicht als gesichert angesehen werden kann, beweist das Vorhandensein eines Pyrrolidin- oder selbst eines Pyrrolringes noch nicht die Entstehung aus Tryptophan; ja nicht einmal das Vorkommen eines Indolringes, da ein solcher nach RAPERS Untersuchungen bei der Einwirkung von Tyrosinase aus Tyrosin gebildet wird (s. oben S. 873). Andererseits gibt EPPINGER an, daß die Menge des Thormählen-Körpers durch Zufuhr von Tryptophan gesteigert werden konnte, nicht aber durch Eingabe von Tyrosin. — Ferner hat ABDERHALDEN¹ in einem melanurischen Urin eine Substanz gefunden, die mit Glyoxylsäure und konz. Schwefelsäure starke Violettfärbung gab, mit Quecksilbersulfat ausfiel und bei der Hydrolyse reichlich Tryptophan lieferte.

Ein Tryptophanabkömmling scheint in manchen Fällen der von P. EHRLICH in pathologischen Urinen entdeckten *Diazoreaktion* zugrunde zu liegen. HERMANN² und SACHS³ haben aus dem Harn eines Leberearcinomkranken, der intensive Diazoreaktion mit Diazobenzolsulfosäure und Ammoniak gab, durch Kuppelung mit Dichloranilin und salpetriger Säure einen Azofarbstoff darstellen und analysieren können; seine Zusammensetzung ($C_{16}H_{11}N_3O_3Cl_2$) wies darauf hin, daß der kuppelnden Substanz die Zusammensetzung $\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2 - \text{COOH} \\ | \\ \text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3 \end{array}$ zukommt. Diese Bruttoformel würde mit der einer *Oxyindollessigsäure* übereinstimmen. HERMANN² und SACHS³ führen für ihre Deutung weiter an, daß der Harn starke „Uroscosinreaktion“ und EHRLICHsche „Aldehydprobe“ aufwies.

Eine Reihe von Tryptophanabkömmlingen, die sich in geringer Menge im normalen, in erhöhter in manchen pathologischen Urinen finden, sind Endprodukte der *Darmfäulnis* und sollen deshalb bei der bakteriellen Zersetzung der Aminosäuren besprochen werden, so das Indican, die Indolaceturssäure. Hier ist jedoch die Frage zu erörtern, ob diese Stoffe nicht doch auch als Produkte des eigentlichen tierischen Stoffwechsels entstehen können („*metabolische Indicanurie*“⁴). Es ist schon seit langem aufgefallen, daß es Fälle von starker Indicanausscheidung gibt, in welchen sonst kein Anhaltspunkt für gesteigerte Darmfäulnis vorliegt⁴. HARNACK und v. d. LEYEN⁵ haben starke Indicanurie bei Oxalsäurevergiftung des Menschen und der Tiere beobachtet. BLUMENTHAL und seine Mitarbeiter⁶ haben dann die hohe Indicanausscheidung bei hungernden Kaninchen, bei Oxalsäurevergiftung, Phlorrhizinvergiftung sowie beim Zuckerstich durch abakterielle Bildung von Indol im Körper erklären wollen: einen ähnlichen Standpunkt vertreten LABBÉ und VITRY⁷. Nach den Untersuchungen von F. MÜLLER⁸, A. ELLINGER⁹ u. a. können jedoch alle diese Beobachtungen nicht als beweiskräftig angesehen werden. Bei hungernden Kaninchen — die in der Regel ihren eigenen Kot fressen — ist Indol im Darminhalt ebenfalls nachweisbar; aber auch wenn es hier fehlt, so ist es möglich, daß es im Darm gebildet, aber vollständig resorbiert worden ist. Die Befunde von Indicanurie bei Phlorrhizintieren und bei Oxalsäurevergiftung konnten von SCHOLTZ⁹ nicht bestätigt werden.

¹ ABDERHALDEN: Hoppe-Seylers Z. **78**, 159 (1912).

² HERMANN, L. u. P. SACHS: Hoppe-Seylers Z. **114**, 88 (1921).

³ JASTÉ, M.: Die Indicanurie in „Die Klinik im Eing.“ d. 20. Jahrh.“ 1903. — GERHARDT, D. in Asher-Spiro Erg. Physiol. **3**, 1. Abt., 107 (1904).

⁴ HOPPE-SEYLER, F.: Med. chem. Untersuchungen 365. — SENATOR: Zbl. med. Wiss. **1877**, Nr 20.

⁵ HARNACK u. v. d. LEYEN: Hoppe-Seylers Z. **29**, 205 (1900). — BLUMENTHAL, F.: Berl. klin. Wschr. **36**, 843 (1899). — Leyden-Festschrift **2**. — BLUMENTHAL, F. u. F. ROSENFELD: Charité-Ann. **21**, 46 (1903). — LEWIN: Hofmeisters Beitr. **1**, 472 (1902). — LABBÉ u. VITRY: C. r. Soc. Biol. **1907** u. **1908**.

⁶ MÜLLER, F.: Mitt. med. Klin. Würzburg **2**, 341 (1886). — Berl. klin. Wschr. **24**, 433 (1887). — ELLINGER, A. in Oppenheimers Handb. d. Biochem., 1. Aufl., **3**, 611 (1909). — SCHOLTZ: Inaug.-Dissert. Königsberg 1903. — Hoppe-Seylers Z. **38**, 513 (1903).

Neuere Befunde ergaben eine starke Vermehrung des Indicans im Blute bei schwerer Niereninsuffizienz. Die *Indicanämie* kann relativ viel größer sein als die Steigerung des Rest-N. Auch diese Feststellungen beweisen keine Bildung von Indol in den Geweben, sondern lassen sich durch elektiv stärkere Störung der indicanausscheidenden Funktion der Niere erklären. — Bedeutungsvoller für die Lehre von der metabolischen Indicanurie wäre es, wenn der Befund von BAAR¹ Bestätigung fände, daß bei Indicanämie das venöse Blut reicher an Indican ist als das arterielle. Vorderhand hat BAAR nur über einen einzigen solchen Fall berichtet (perniciöse Anämie: im arteriellen Blut 0,48, im venösen 0,80 mg %); aber auch hier bliebe erst noch zu ermitteln, ob das zur Indicanbildung im Gewebe nötige Indol im Gewebe selbst entstanden oder ihm von außen zugeführt worden ist.

Ähnlich wie beim Indol liegt die Frage bei der *Indolacetursäure* und ebenso bei den Chromogenen des sog. „Skatolrot“ (s. unten, S. 982). Auch diese Stoffe können bei Krankheiten, bei denen eine gesteigerte Fäulnis nicht erwiesen ist, in größerer Menge auftreten; z. B. starke „Urosein“-Reaktion bei Osteomalacie, bei Myelomen (eigene Beobachtung), bei Dementia praecox² usw. — Ein Beweis dafür, daß sie abacteriell entstehen können, liegt auch hier bisher nicht vor.

Lysin. Über den Abbau dieses für den Organismus ebenfalls besonders wichtigen Bausteins (s. oben S. 772) ist fast nur Negatives bekannt. Es liefert beim Phlorrhizintier keinen Zucker und bei der Leberdurchblutung keine Acetonkörper³.

Wenn man die allgemeinen Regeln für den Abbau der Monoaminosäuren auf das Lysin zu übertragen versucht, so kommt man auf einen Weg, der über α -Keto- β -amino-capronsäure zur δ -Aminovaleriansäure führt, die dann durch Desaminierung der zweiten NH_2 -Gruppe und Oxydation in Glutarsäure übergehen dürfte. Mit dieser Vorstellung würde stimmen, daß δ -Aminovaleriansäure beim Phlorrhizinhund die Zuckerausscheidung nicht steigert⁴, und daß auch die Glutarsäure sich weder als Zucker- noch als Acetonbildner erwiesen hat⁵; es scheinen ihr aber Giftwirkungen zuzukommen. Ihr Abbau auf dem gewöhnlichen Wege der β -Oxydation würde zur Malonsäure führen, die auch kein oder doch ein sehr unsicherer Zuckerbildner ist; Aceton bildet sie ebenfalls nicht.

Aber diese Überlegungen sind hypothetisch und durch keine positiven Befunde gestützt.

Beachtenswert ist die Tatsache, daß in manchen Fällen von Cystinurie im Harn neben Putrescin *Cadaverin* ausgeschieden wird, entweder spontan oder nach Eingabe von Lysin. Das läßt daran denken, daß Cadaverin ein Durchgangsprodukt beim normalen Lysinabbau ist. Es gelten hier dieselben Überlegungen wie bei der Deutung der Putrescinausscheidung (s. S. 837). Das Cadaverin könnte ebenfalls weiter über Glutarsäure abgebaut werden.

Histidin. Die Untersuchungen, ob dieser Baustein Zucker oder Acetonkörper liefert, haben keine überzeugenden Resultate ergeben. In 4 Versuchen am phlorrhizindiabetischen Hund fand DAKIN⁵ dreimal eine mäßige Zunahme der Glucoseausscheidung, die er aber für eine endgültige Beurteilung nicht als ausreichend hielt. — In Leberdurchblutungsversuchen war die Menge des gebildeten Acetons gegenüber Kontrollversuchen etwas vermehrt; aber auch diesen Befund hielt DAKIN für zweifelhaft, da Phlorrhizinhunde nach Histidinzufuhr keine Zunahme der Acetonkörperausscheidung aufwiesen. — Aus diesem Grunde wird das Histidin hier vorläufig der aglukoplastischen aketoplastischen Gruppe angereiht.

¹ BAAR: Die Indicanämie (1922).

² Ross: Arch. int. Med. **12**, 231 (1913).

³ DAKIN: J. of biol. Chem. **14**, 321 (1913).

⁴ CORLEY, R. C.: Zitiert auf S. 836. — BAER, J. u. L. BLUM: Hofmeisters Beitr. **10**, 80 (1907). — Siehe auch RINGER, FRANKEL u. JONAS: J. of biol. Chem. **14**, 539 (1913).

⁵ DAKIN, H. D.: J. of biol. Chem. **14**, 321 (1913). — DAKIN, H. D. u. WAKEMANN: Ebenda **10**, 499 (1911/1912).

Mäßige Mengen zugeführten Histidins werden im Körper vollständig verbrannt¹. ENGELAND¹ fand nach subcutaner Injektion im Harn nur geringe Mengen von Imidazolkörpern (bei Katzen, etwas mehr bei Kaninchen). STEUDEL und FREISE¹ beobachteten beim Hund geringe Zuckerausscheidung.

Nach dem typischen Abbauschema wäre zunächst Bildung von Imidazolbrenztraubensäure zu erwarten, nicht von Imidazolmilchsäure. Damit stimmt überein, daß nach LEITER² die Imidazolmilchsäure im Organismus schlecht verbrennlich ist (von 1g wurden 40% im Harn wiedergefunden). Die Verbrennlichkeit der Imidazolbrenztraubensäure ist noch nicht untersucht worden.

Ähnlich wie beim Hund als Umwandlungsprodukt des Tryptophans die Kynurensäure im Harn erscheint, kommt bei Hunden — allerdings nur bei vereinzelten Individuen — im Harn ein Histidinderivat, die *Urocaninsäure*, vor (JAFFÉ³). Sie wurde eine Zeitlang als Imidazolessigsäure angesprochen, bis sie von HUNTER³ als Imidazolakrylsäure erkannt wurde. KOTAKE und KONISHI³ machten die wichtige Feststellung, daß sie sich im Harn von Hunden regelmäßig findet, wenn man den Tieren große Mengen von l-Histidin subcutan oder per os zuführt; ihre Menge ist allerdings auch dann nicht groß, z. B. nach Injektion von 20g Histidinmonochlorid (= 15g Histidin) innerhalb 4 Tagen 0,6g. Dieser Befund läßt die Frage aufwerfen, ob die Urocaninsäure ein physiologisches Zwischenprodukt beim Histidinabbau ist. KONISHI⁴ hat gefunden, daß gegebene Urocaninsäure im Körper des Fleisch- wie des Pflanzenfressers zum größten Teil zu Harnstoff abgebaut wird, nur 10—20% kommen unverändert zur Ausscheidung. Daraus kann man schließen, daß die nach Histidinzufuhr ausgeschiedene Urocaninsäuremenge nur ein Bruchteil der wirklich gebildeten ist. Somit ist es nicht unwahrscheinlich, daß die Urocaninsäure in der Tat ein wichtiges Zwischenprodukt beim Hauptweg des Histidinabbaues ist. Weitere Versuche haben ergeben, daß die Urocaninsäure in der überlebenden Leber etwas kräftiger Acetonkörper bildet als Histidin⁴. Das (körperfremde) d-Histidin wird im Organismus völlig verbrannt, ohne Urocaninsäure zu liefern⁵.

Eine völlig sichere Deutung der Urocaninsäurebildung ist noch nicht möglich. Der Versuch RAISTRICKS⁶, sie auf bakterielle Veränderungen im Darm zu beziehen, ist durch den Ausfall der subcutanen Histidinversuche unhaltbar geworden. Am wahrscheinlichsten ist ihre Entstehung durch Reduktion primär gebildeter Imidazolbrenztraubensäure. Diese kann wie andere Ketonsäuren in einer Ketoform und in einer Enolform auftreten; die erste würde bei der Reduktion Imidazolmilchsäure liefern, die letztere Imidazolakrylsäure = Urocaninsäure. KOTAKE und KONISHI haben auf eine andere Deutungsmöglichkeit hingewiesen: Abbau des Histidins zu Imidazolaldehyd, der durch eine Art PERKINSScher Synthese in Urocaninsäure übergehen könnte. Ein Beispiel einer solchen Synthese wäre die Bildung von Furfurakrylsäure aus Furfurol im Organismus⁷. Doch stünde die Bildung von Imidazolaldehyd aus Histidin ohne Analogie da. Ferner haben KOTAKE und KONISHI nach Zufuhr von Imidazolaldehyd keine Urocaninsäure im Harn nachweisen können, so daß diese Erklärung wohl aufzugeben ist.

¹ ARDERHALDEN, E. u. EINBECK: Hoppe-Seylers Z. **62**, 322 (1909); **68**, 395 (1910). KOWALEWSKI: Biochem. Z. **23**, 1 (1910). — STEUDEL, H. u. R. FREISE: Hoppe-Seylers Z. **120**, 244 (1922). — ENGELAND: Ebenda **57**, 49 (1908).

² LEITER, L.: J. of biol. Chem. **64**, 125 (1925).

³ JAFFÉ: Ber. deutsch. chem. Ges. **7**, 1669 (1874); **8**, 811 (1878). SIEGFRIED: Hoppe-Seylers Z. **24**, 399 (1898). HUNTER: J. of biol. Chem. **11**, 537 (1912). KOTAKE u. KONISHI: Hoppe-Seylers Z. **122**, 230 (1922).

⁴ KONISHI, M.: Hoppe-Seylers Z. **143**, 189 (1925); **181**, 189 (1925).

⁵ KONISHI, M.: Hoppe-Seylers Z. **122**, 237 (1922).

⁶ RAISTRICK: Biochem. J. **11**, 71 (1917); **13**, 446 (1919).

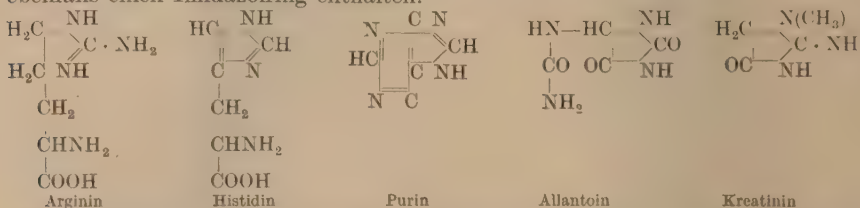
⁷ JAFFÉ u. R. COHN: Ber. deutsch. chem. Ges. **20**, 2311 (1887); **21**, 3461 (1888).

Auftreten von Imidazolessigsäure als intermediäres Produkt ist wenig wahrscheinlich, da diese Substanz im Körper nicht leicht angreifbar ist.

Vielleicht findet eine *Sprenzung des Imidazolringes* als erste Veränderung statt. EDLBACHER¹ und unabhängig von ihm GYÖRGY und RÜTHLER¹ haben vor kurzem gefunden, daß Histidin von zerkleinerter Leber (Hund, Kaninchen, Meerschweinchen, Gans, Huhn, Frosch) abgebaut wird, ebenso von Leberextrakt. Dabei werden $\frac{2}{3}$ des Stickstoffes (58—62%) in Form von Ammoniak frei. Harnstoff entsteht nicht. Erhitzen auf 90° hebt diese Wirkung auf. Danach ist in der Leber ein Enzym anzunehmen, das EDLBACHER als *Histidase* bezeichnet^{1, 2}. In den anderen Organen wurde es vermißt. Zweifellos wirkt das Enzym so, daß es den Imidazolring aufsprengt. Die Natur des verbleibenden Restes ist noch unbekannt. Vielleicht erfolgt die Aufspaltung des Ringes zunächst ähnlich wie bei der Einwirkung des *b. subtilis*, d. h. unter Bildung einer Triaminosäure (daneben Ameisensäure). (Siehe S. 984. Bakterielle Zersetzung der Aminosäuren). Das würde auch verständlich machen, warum bei Zufuhr von Histidin die Ameisensäuremenge des Harnes erheblich ansteigt (s. S. 968).

ACKROYD und HOPKINS³ haben angegeben, daß Histidin und Arginin in Erhaltung- und Wachstumsversuchen an jungen Ratten einander gegenseitig vertreten können. Nach ROSE und COX³ kann wohl Histidin das Arginin ersetzen, aber nicht umgekehrt Arginin das Histidin. Man müßte also annehmen, daß aus den Abbauprodukten des Histidins Arginin aufgebaut werden kann. Bei der Ornithursäurebildung kann Arginin aber durch Histidin nicht ersetzt werden¹.

ACKROYD und HOPKINS³ haben ferner beobachtet, daß beim Weglassen von Histidin und Arginin aus der Nahrung die *Allantoin*-Ausscheidung der Ratten zurückging. Zuzugabe des einen oder beider Bausteine verhinderte die weitere Abnahme des Allantoins. Daraus glaubten die genannten Autoren einen gemeinsamen Stoffwechselweg der beiden Basen erschließen zu können. Sie wiesen ferner auf die große Ähnlichkeit in der Struktur dieser Stoffe hin und nahmen an, daß sie im Organismus das Rohmaterial für die Synthese der *Purine* abgeben, die ja ebenfalls einen Imidazolring enthalten.



ABDERHALDEN und EINBECK⁵ sowie KOWALEWSKY⁵ haben nach Eingabe von Histidin bei Hunden keine Mehrausscheidung von Allantoin gefunden, aber die experimentellen Bedingungen waren hier wenig günstig. — Durchblutungsversuche an Katzenlebern lieferten ebenfalls keine Anhaltspunkte für einen Übergang von Histidin (und Arginin) in Allantoin⁶.

¹ EDLBACHER, S.: Hoppe-Seylers Z. **157**, 106 (1926). — GYÖRGY, P. u. H. RÜTHLER: Biochem. Z. **173**, 334 (1926).

² CLIFFORD (Biochemic. J. **17**, 549) (1923) hatte schon früher in Fleisch und in Leber das Vorhandensein eines thermostabilen Katalysators angegeben, der Histidin (und Carnosin) zerstört.

³ ACKROYD, H. u. F. G. HOPKINS: Biochemic. J. **10**, 551 (1916). — ROSE u. COX: J. of biol. Chem. **61**, 747 (1924).

⁴ CROWDLE, J. H. u. CH. D. SHERWIN: J. of biol. Chem. **55**, 365 (1923).

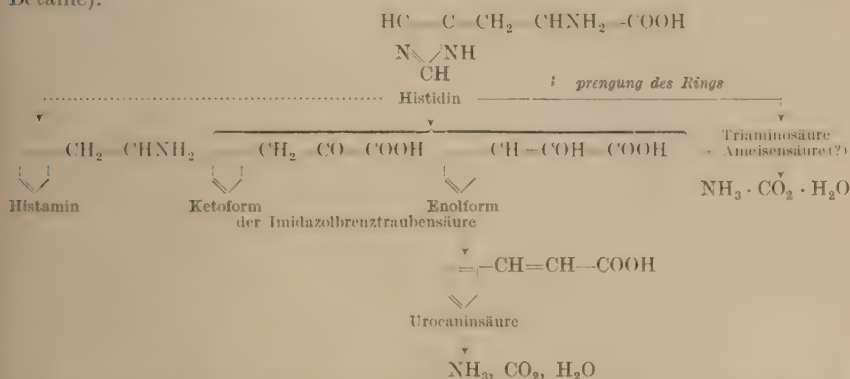
⁵ ABDERHALDEN, E. u. EINBECK: Hoppe-Seylers Z. **62**, 322 (1909). — KOWALEWSKY: Biochem. Z. **23**, 1 (1910).

⁶ STEWART, C. P.: Biochemic. J. **19**, 266 (1925).

Auch Beziehungen des Histidins zum Kreatinin und zum Kreatin sind diskutiert worden, haben sich aber bisher nicht erweisen lassen¹ (s. S. 959).

Im normalen Harn scheinen *Histidinderivate* vorzukommen, die mit an der *Diazoreaktion* des normalen Harns² beteiligt sind. Es läßt sich noch nicht übersehen, wie weit es sich dabei um intermediäre Produkte handelt, wie weit um Produkte der Darmfäulnis. Aus dem Harn von Pflanzenfressern hat ENGELAND³ eine Substanz von der Zusammensetzung der *Imidazolaminoessigsäure* isoliert. Eine Deutung ihrer Entstehung steht noch aus.

Bemerkenswert ist ferner die Angabe von KOCH, daß im Harne parathyreoidektomierter Tiere *Histamin* (= Imidazolyläthylamin) vorkommt. Diese Substanz ist sonst als Produkt bakterieller Zersetzung bekannt (s. S. 926, Aminbildung). Vermutlich ist das Histidin auch die Muttersubstanz des *Ergothioneins* (s. S. 929, Betaine).



Glucosamin. Der Abbau dieses einzigen Eiweißbausteins, der nicht zu den Aminosäuren gehört, ist fast völlig unerforscht.

Der so naheliegende Übergang in Glucose hat sich im Organismus nicht nachweisen lassen. Nach Versuchen von OFFER und FRÄNKEL⁴ am Hund sowie von FABIAN⁴ am Kaninchen erscheint von innerlich eingenommenem salzsaurem Glucosamin ein recht erheblicher Teil unverändert wieder im Harn; nach BIAL⁴ nach subcutaner Injektion noch mehr (von 2 g 72,5%). Vom Menschen wird das Glucosamin viel besser verwertet; bis zu 50 g wurden gegeben, ohne daß eine nachweisbare Menge in den Urin übertrat⁵. Bei Diabetikern wird durch Glucosaminzufuhr die Zuckerauscheidung nicht gesteigert (BAUMGARTEN⁶).

Da das Glucosamin im Eiweiß in acetylierter Form vorzukommen scheint⁶, hat man auch das Schicksal des Monoacetylglucosamins untersucht; es erwies sich beim Tier besser verbrennlich als das Glucosamin⁷; eine Zuckersteigerung scheint es weder beim Pankreas-

¹ STEUDEL, H. u. R. FREISE: Hoppe-Seylers Z. **120**, 244 (1922).

² Die „Diazoreaktionen“ pathologischer Urine können durch sehr verschiedenartige Substanzen bedingt sein. In Betracht kommen Histidinabkömmlinge, wie Imidazolessigsäure, Imidazolpropionsäure, Ergothionein; histidinhaltige Peptide wie Carnosin oder die peptidartigen Substanzen, die unter dem Namen von Oxyproteinsäuren oder von Urochrom gehen (s. S. 702), ferner Tyrosinderivate (s. S. 877 u. 879) und Indolabkömmlinge (S. 889). Noch nicht aufgeklärt ist die Struktur des von REINWEIN aus einem Harne dargestellten und als „Uroflavin“ bezeichneten kristallisierten Körpers von der Zusammensetzung $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ [Z. exper. Med. **42**, 228 (1924)].

³ ENGELAND, R.: Hoppe-Seylers Z. **57**, 49 (1908).

⁴ FABIAN, E.: Hoppe-Seylers Z. **27**, 167 (1899). OFFER, TH. u. S. FRÄNKEL: Zbl. Physiol. **13**, 489 (1899). — BIAL, M.: Berl. klin. Wschr. **42**, 67 (1905).

⁵ LUTHJE, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **79**, 499 (1904). — Pflügers Arch. **106**, 160 (1905).

BAUMGARTEN, O.: Z. exper. Path. u. Ther. **2**, 64 (1904/05).

⁶ MÜLLER, F.: Zitiert S. 825.

⁷ MEYER, K.: Hofmeisters Beitr. **9**, 134 (1907).

diabetes noch bei der Phlorrhizinglykosurie zu bewirken. - RINGER und LUSK¹ konnten auch mit dem Äthyläther des Glucosamins beim Phlorrhizintier keine deutliche Zucker- vermehrung bewirken. Glucosamin ist beim Kaninchen auch kein Glykogenbildner².

Nach LANG³ spaltet das Glucosamin bei der Autolyse relativ reichliche Mengen von NH_3 ab. Denkbar ist eine Umwandlung des Glucosamins in Histidin und in *Pyroldervative*. Besonders das acetylierte Glucosamin erfährt in vitro leicht eine derartige Umlagerung⁴.

SPIRO⁵ und STOLTE⁶ denken an eine andersartige Ringbildung aus Glucosamin, die zur Entstehung von *Fruktosazin* führt.

5. Abbau des Cystins (Cysteins).

Der *Schwefelstoffwechsel* des Körpers fällt so gut wie ganz in den Bereich des Eiweißstoffwechsels, da fast alle S-haltigen Substanzen des Organismus in Beziehung zu den Proteinen stehen.

Der S-Gehalt der verschiedenen Eiweißkörper zeigt ziemlich beträchtliche Unterschiede. Das Verhältnis S:N schwankt meist zwischen 1:8 und 1:20. Infolgedessen ist das Verhältnis von S:N im Harn grundsätzlich von der Art und Menge der zugeführten Proteinsubstanzen abhängig; in der Regel ist es jedoch bei eiweißhaltiger Nahrung wie auch im Hunger ziemlich konstant, etwa 1:15; dieses Verhältnis entspricht dem des Muskelfleisches. Unter den Bedingungen des Eiweißminimum wird dagegen relativ mehr S ausgeschieden⁷; Verhältnis 1:7 bei einer absoluten Menge von 0,2–0,3 g pro Tag (dazu noch 0,15 g im Kot). Danach scheinen im Eiweißminimum schwefelreichere Eiweißkörper aufgebraucht zu werden als im vollständigen Hunger.

Der einzige genauer bekannte S-haltige Baustein des Eiweißes ist das *Cystin*. Doch scheint sicher zu sein, daß auch noch andere S-haltige Komplexe im Proteinmolekül vorkommen. Der S-Gehalt der meisten Proteine wird höher gefunden als dem abspaltbaren Cystin entspricht⁷. Solange das Cystin im Eiweiß nur durch Isolierung und Wägung bestimmt werden konnte, war es möglich, diesen Befund auf unvermeidliche Verluste bei der Darstellung zurückzuführen. Aber auch die colorimetrische Methode der Cystinbestimmung von FOLIN und LOONEY⁸, die der Natur der Sache nach eher zu hohe Werte für das Cystein liefern dürfte als zu niedrige, ergab bei fast sämtlichen untersuchten Proteinen einen geringeren Cystingehalt, als dem S-Gehalt entspricht; z. B. bei

	Casein	Zein	Edestin	Glutenin	Gladin	Fibrin	Menschenhaar
Cystin-S . .	0,066	0,133	0,200	0,480	0,619	0,934	4,40
Gesamt-S . .	0,758	0,602	0,92	1,08	1,032	1,102	4,40–5,34

Danach macht bei manchen Proteinen das Cystin sogar nur einen verhältnismäßig kleinen Teil des Gesamt-S aus. Über die Natur der anderen S-haltigen Kerne im Eiweiß ist sehr wenig bekannt. Aus Casein hat MÜLLER⁹ eine bisher unbekannte S-haltige Aminosäure von der Zusammensetzung $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}_2\text{SO}$ in einer Ausbeute von 0,2–0,4% isoliert. Bei ihrer Einführung in den Körper wird ihr S als Sulfat ausgeschieden. — DAKIN¹⁰ konnte bei der Hydrolyse der Gelatine S-haltige Derivate unbekannter Natur feststellen. Von besonderem Interesse ist der Befund BENEDICTS über das Vorkommen eines S-haltigen Histidinderivates (Ergothionein) in den roten Blutkörperchen (s. oben S. 893 u. unten S. 929).

¹ RINGER, A. J. u. G. LUSK: Hoppe-Seylers Z. **66**, 106 (1910).

² FABIAN, E.: Zitiert auf S. 893. — CATHCART, P.: Hoppe-Seylers Z. **39**, 423 (1903).

³ LANG, S.: Hofmeisters Beitr. **5**, 321 (1904).

⁴ STEUDEL: Hoppe-Seylers Z. **34**, 356 (1902). — PAULY, H. u. E. LUDWIG: Ebenda **121**, 170 (1922). — Siehe auch O. NEUBAUER: Verh. morph.-physiol. Ges. München 1903.

⁵ SPIRO, K.: Hofmeisters Beitr. **10**, 276 (1897). — STOLTE, K.: Ebenda **11**, 19 (1908).

⁶ KRAUSS, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 13 (1926). — SIVÉN: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **11**, 316 (1901). — v. WENDT: Ebenda **17**, 211 (1905). — FAY, M. u. L. B. MENDEL: Amer. J. Physiol. **75**, 308 (1926).

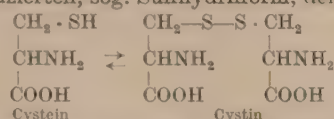
⁷ OSBORNE, S.: J. amer. chem. Soc. **24**, 140 (1902).

⁸ FOLIN, O. u. J. M. LOONEY: J. of biol. Chem. **51**, 421 (1922).

⁹ MÜLLER, J. H.: J. of biol. Chem. **56**, 159 (1923); **58**, 373 (1923 24). — Siehe auch L. J. HARRIS: Proc. roy. Soc. Lond. **94**, 441 (1923).

¹⁰ DAKIN, H. D.: J. of biol. Chem. **44**, 499 (1920).

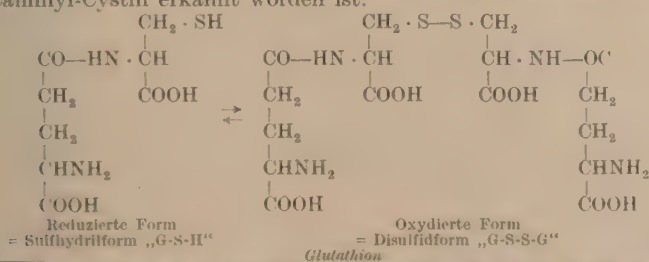
Der *Cystinkomplex* kommt im Körper in zwei leicht ineinander übergehenden Formen vor: in einer oxydierten, sog. Disulfidform, dem eigentlichen *Cystin*, und in einer reduzierten, sog. Sulfhydrilform, dem *Cystein*¹.



Das *Cystein* geht bei Gegenwart von Sauerstoff leicht in *Cystin* über, ist also *autoxydabel*. WARBURG² hat gezeigt, daß diese Autoxydation des *Cysteins* an die Gegenwart von Eisen geknüpft ist, was von ABDERHALDEN und WERTHEIMER bestritten, von HARRISON aber bestätigt wurde. — Muskelgewebe ist umgekehrt instand, *Cystin* zu *Cystein* zu reduzieren. Durch Kochen wird diese Eigenschaft des Muskelgewebes nicht vernichtet, sondern sogar verstärkt: danach handelt es sich nicht um einen enzymatischen Vorgang. Im Organismus ist ein Gleichgewichtszustand zwischen *Cystin* und *Cystein* anzunehmen. Dieses System *Cystein* $\rightleftharpoons$ *Cystin* ist deshalb für den intermediären Stoffwechsel von besonderem Interesse, weil es eine Reihe anderer Gleichgewichtszustände beeinflußt; so z. B. die Umlagerung von Aldehyden zu Alkohol und Säure (CANNIZZAROSCHE Reaktion): bei Zugabe von *Cystin* entsteht mehr Säure, bei Zusatz von *Cystein* mehr Alkohol. Ebenso wird das Gleichgewicht Oxybuttersäure $\rightleftharpoons$ Acetessigsäure beeinflußt; es wird durch *Cystin* nach rechts, durch *Cystein* nach links verschoben. Man muß sich vorstellen, daß *Cystin* als H-Acceptor H festlegt und dadurch die Entstehung des oxydierten Produktes begünstigt. *Cystein* als H-Donator hat den umgekehrten Effekt. Der *Cystein-Cystin-Komplex* wirkt so gewissermaßen als „Puffer“ für die Oxydo-Reduktionsprozesse. Auch die Oxydation der Milchsäure durch H_2O_2 wird durch Gegenwart von *Cystin* beschleunigt.

Bei der hydrolytischen Spaltung der Eiweißkörper wurde bisher immer nur das eigentliche *Cystin* erhalten, selbst dann, wenn die Spaltung unter Ausschluß von O vorgenommen wurde. Trotzdem scheint es Eiweißkörper zu geben, in denen *Cystein* vorhanden ist (s. dieses Werk Bd. III, S. 228).

Die leichte Umwandelbarkeit von Disulfidform in Sulfhydrilform betrifft auch cystinhaltige Peptide, vor allem das von HOPKINS in Hefe und in verschiedenen Geweben aufgefunden *Glutathion*³, das als Glutaminyl-*Cystein*, resp. als Glutaminyl-*Cystin* erkannt worden ist.



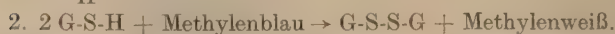
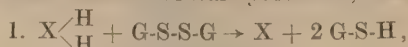
¹ K. A. H. MORNER hatte angenommen, daß im Eiweiß zwei verschiedene Cystine vorkommen, von denen das eine den S am Kohlenstoff gebunden enthält [Hoppe-Seylers Z. **34**, 295 (1902); **42**, 349, 365 (1904)]. Doch hat sich ein solches Isocystin niemals isolieren lassen.

² WARBURG, O. u. S. SAKUMA: Pflügers Arch. **200**, 203 (1923). — ABDERHALDEN, E. u. WERTHEIMER: Ebenda **198**, 122 (1923). — HARRISON, D. C.: Biochem. J. **18**, 1009 (1924). — Siehe auch MEYERHOF: Ebenda **200**, 1 (1923).

³ HOPKINS, F. G.: Biochemie. J. **15**, 286 (1921). — HOPKINS, F. G. u. M. DIXON: J. of Biol. Chem. **54**, 527 (1922). — DIXON, M. u. TUNNICLIFFE: Proc. Roy. Soc. Lond. **94**, 266 (1923). — DIXON, M. u. QUASTEL: J. chem. Soc. **123**, 2943 (1923). — QUASTEL, STEWART u. TUNNICLIFFE: Biochemie. J. **17**, 586 (1923). — TUNNICLIFFE, H. E.: Ebenda **19**, 194, 199 (1925). — STEWART u. TUNNICLIFFE: Ebenda **19**, 207 (1925).

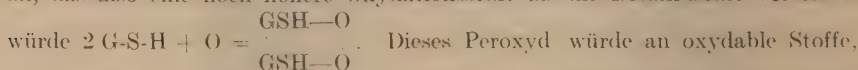
Die Sulphydrilform G-SH ist wie das Cystein autoxydabel (bei Gegenwart geringer Fe-Mengen), indem sie in die G-S-S-G-Form übergeht. Im lebenden Gewebe besteht ein Gleichgewichtszustand: bei der alkalischen Reaktion des frischen Gewebes ist der größte Teil in reduzierter Form vorhanden. Auch auf 100° erhitztes Gewebe vermag G-S-S-G zu G-S-H zu reduzieren. In autolyisierendem, sauer reagierendem Gewebe überwiegt dagegen die Disulfidform. — Die Sulphydrilform gibt ähnlich wie Cystein eine Farbreaktion mit Nitroprussidnatrium und NH_3 . Die Nitroprussidreaktion der frischen Gewebe, die schon früher von HEFFTER¹ und ARNOLD¹ gefunden worden war, ist nach den Untersuchungen der HOPKINSschen Schule in erster Linie oder ausschließlich auf die Gegenwart des red. Glutathions zurückzuführen. — Frische Bäckerhefe enthält 180 mg % Glutathion; Rattenmuskulatur 34 mg %, Rattenleber 180 mg %. Aus Erythrocyten wurden bei der Darstellung 5 mg % isoliert².

Geradeso wie das System Cystein $\rightleftharpoons$ Cystin vermag auch das System $2 \text{ G-S-H} \rightleftharpoons \text{G-S-S-G}$ andere oxydo-reduktive Gleichgewichtszustände zu beeinflussen. Gewaschenes Muskel- oder Lebergewebe reduziert bei Zusatz von oxydiertem Glutathion Methylenblau zu Methylenweiß. Es wird angenommen, daß diese Reaktion in folgender Weise vor sich geht³: Der H-Donator des Muskels XH_2 reduziert das Disulfid zur Sulphydrilform; dieses dann das Methylenblau.



Reduziertes Glutathion vermag (ebenso wie Cystein) auch Methämoglobin in Oxyhämoglobin und weiter in red. Hb umzuwandeln.

Andererseits vermag das Glutathion O zu übertragen. Es oxydiert ungesättigte Fettsäuren (Linolsäure, Linolensäure) in Muskulatur, wobei Doppelbindungen verschwinden; ferner Protein, soweit es freie SH-Gruppen enthält⁴. MEYERHOF und HOPKINS nehmen dabei die intermediäre Bildung eines Peroxyds an, das also eine noch höhere Oxydationsstufe als die Disulfidstufe vorstellen



z. B. an ungesättigte Fettsäuren, seinen O abgeben und dabei wieder in G-S-H zurückverwandelt werden.

Das Auftreten des freien Cystins im normalen intermediären Stoffwechsel ergibt sich daraus, daß es von ABDERHALDEN⁵ mit den anderen Aminosäuren aus Blut isoliert worden ist. Auch sein Vorkommen im cystinurischen Harn und die experimentelle Mercaptursäurebildung (s. S. 917) weisen auf sein Vorkommen im Zwischenstoffwechsel hin. Die älteren Angaben über seine Darstellung aus Organen⁶ sind weniger beweisend, weil dabei autolytische Vorgänge nicht ausgeschlossen sind.

Für das Schicksal des Cystins (Cysteins) im Körper sind mindestens zwei verschiedene Wege gegeben: der der Bildung von Taurocholsäure und ein zweiter, der zur Entstehung von Schwefelsäure führt.

¹ HEFFTER, A.: Med.-naturw. Arch. **1**, 81 (1908). — ARNOLD: Hoppe-Seylers Z. **70**, 314 (1910.11). — Siehe auch THUNBERG: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **40**, 1 (1920).

² TUNNICLIFFE, H. E.: Biochemic. J. **19**, 194, 727 (1925).

³ TUNNICLIFFE, H. E.: Biochemic. J. **19**, 199 (1925).

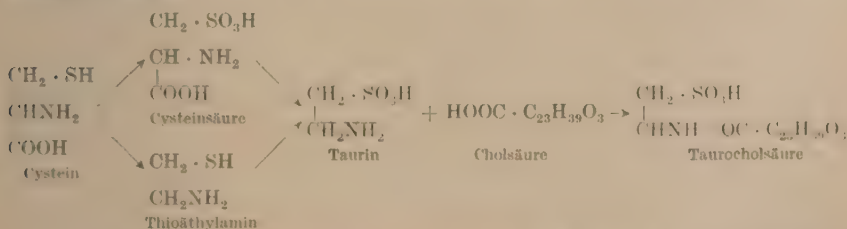
⁴ MEYERHOF, O.: Pflügers Arch. **199**, 531 (1923). — HOPKINS, F. G.: Biochemic. J. **19**, 787 (1925). — SZENT, A. V. u. GYÖRGY: Biochem. Z. **146**, 245, 254 (1924).

⁵ ABDERHALDEN, E.: Hoppe-Seylers Z. **114**, 250 (1921).

⁶ SCHERER: Zitiert auf S. 680. — DRECHSEL, E. u. DU BOIS: Arch. (Anat. u.) Physiol. **1891**, 243.

1. *Taurocholsäureweg.* Daß der Taurinanteil der Taurocholsäure aus Cystein entsteht, ist nach seiner chemischen Struktur von vornherein höchstwahrscheinlich. G. v. BERGMANN¹ hat es zudem in exakter Weise bewiesen. Er fand, daß es bei Gallenfistelhunden nicht ohne weiteres gelingt, durch Fütterung mit Cystin den Taurocholsäuregehalt der Galle zu steigern. Er konnte zeigen, daß sich dies daraus erklärt, daß der Körper über einen gewissen Vorrat von Taurin resp. von dessen Vorstufe, verfügt. Gab er nämlich den Tieren Cholsäure, so stieg die Menge der Taurocholsäure an, z. B. von 107 mg S pro Tag auf 230 mg. Wurde die Cholsäuregabe mehrere Tage lang wiederholt, so ging die Taurocholsäureausscheidung wieder zurück, bis auf 113 mg S. Gab er jetzt den Hunden neben der Cholsäure noch Cystin, so stieg die Taurocholsäureausscheidung wieder auf 237 mg S an. Danach ist also Cystin in der Tat die Muttersubstanz des Taurinanteils der Taurocholsäure. Nach den Untersuchungen von FOSTER und HOOPER² entstammt dieses Cystin mindestens zum Teil dem *endogenen* Eiweißstoffwechsel. Denn auch bei reiner Kohlehydratfütterung zeigten Hunde eine gleichmäßige, etwas niedrige Taurocholsäureausscheidung; bei Zulage von Eiweiß, besonders von Fleisch, stieg sie an. Ein klarer Beweis dafür, daß dieses Plus aus dem Cystin des zugeführten Eiweißes entstanden ist, liegt nicht vor (der bestimmende Faktor könnte auch eine Mehrproduktion von Cholsäure sein). — Einfacher als beim Hund liegen die Verhältnisse beim Kaninchen³, das augenscheinlich über keinen Taurin- resp. Cystinvorrat verfügt. Hier führt Cystinfütterung allein zu einer Vermehrung der Taurocholsäure. Das Verhalten des Menschen ist aus naheliegenden Gründen nicht genügend bekannt. Nach ROTHERA⁴ bewirkt Zufuhr von Cholsäure beim Menschen keine Abnahme des Harnschwefels, und eingegebener Cystinschwefel erscheint quantitativ im Urin; auch dann, wenn gleichzeitig Cholsäure gegeben wird. Diese Beobachtungen sprechen nach ROTHERA nicht für eine Bildung von Taurin aus Cystin.

Den Chemismus der Taurocholsäurebildung kann man sich in verschiedener Weise vorstellen. Folgende Prozesse müssen stattfinden: 1. Oxydation der SH-Gruppe des Cysteins zur SO₃H-Gruppe. 2. Abspaltung von CO₂. 3. Bindung der NH₂-Gruppe an Cholsäure. Die Reihenfolge dieser drei Vorgänge ist jedoch fraglich. Am einfachsten erscheint es zunächst, die Paarung an Cholsäure als letzten Akt zu setzen. In diesem Falle würde das Cystein entweder über Cysteinsäure oder über Thioäthylamin in Taurin übergehen. Die Überführung über Cysteinsäure in Taurin ist von FRIEDMANN⁵ in vitro durch Oxydation mit Br resp. HNO₂ ausgeführt worden.



Gegen diese Deutung ist aber manches einzuwenden: Taurin ist wahrscheinlich kein intermediäres Produkt⁶, ebenso die Cysteinsäure (s. S. 898). Ferner entspräche die Um-

¹ BERGMANN, G. v.: Hofmeisters Beitr. **4**, 192 (1903).

² FOSTER, M. G. u. C. W. HOOPER: J. of biol. Chem. **38**, 393 (1910).

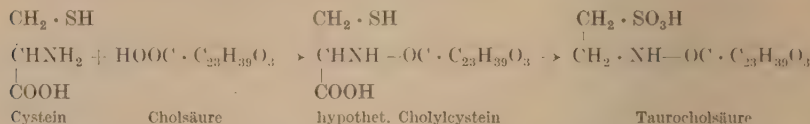
³ WOHLGEMUTH: Hoppe-Seylers Z. **40**, 81 (1904); **43**, 469 (1904).

⁴ ROTHERA: J. of Physiol. **32**, 175 (1905).

⁵ FRIEDMANN: Hofmeisters Beitr. **3**, 1 (1902).

⁶ Bei Wirbellosen kommt Taurin zweifellos als intermediäres Produkt vor; in den Muskeln von Cephalopoden, Gastropoden und Muscheln ist es in reichlicher Menge enthalten (siehe O. FÜRTH: Lehrb. d. physiol. u. path. Chemie **1**, 223 (1926)).

wandlung von Cystein zu Taurin nicht der gut begründeten Vorstellung, daß beim Abbau der Aminosäuren die Desaminierung der Decarboxylierung vorauszugehen pflegt. Deshalb verdient eine zweite Auffassung, die zuerst von BLUM¹ geäußert wurde, den Vorzug: Die Cholsäure wird im Körper an Cystein gebunden; damit ist die reaktionsfähige NH₂-Gruppe des Cysteins besetzt, und deshalb kann der gewöhnliche Desaminierungsprozeß nicht mehr einsetzen (ebensowenig wie etwa bei der Hippursäure oder beim Phenylacetylglutamin); infolgedessen treten jetzt andere Veränderungen an den freigebliebenen Gruppen des Cysteins ein, Decarboxylierung und Oxydation am Schwefel:



In diesem Falle böte sich eine vollständige Analogie zu der E. FISCHERSchen Auffassung über die Entstehung der gepaarten Glykuronsäuren im Körper über die Stufe des Glykosids. Diese Deutung würde ferner einen Befund von L. BLUM¹ verständlich machen: Nach Injektion von Cystin in eine Mesenterialvene beobachtete er in der Galle eine Substanz, die leicht abspaltbaren S enthielt und Cholsäurereaktionen gab.

Natürlich wäre es von vornherein auch nicht ausgeschlossen, daß zuerst eine Oxydation des Cysteins zu Cysteinsäure erfolgt, und diese sich an Cholsäure bindet; doch ist die Cysteinsäure wahrscheinlich kein intermediäres Produkt (s. diese Seite, unten).

Es dürfte nur der kleinere Teil des Cysteins sein, der zur Bildung von Taurocholsäure Verwendung findet; beim Hund 8—30% des als Eiweiß eingeführten Schwefels (die geringeren Prozentzahlen bei höherer Eiweißzufuhr²).

2. *Sulfatweg*. Legt man normalen Menschen oder Tieren *Eiweiß* zu, so erscheint der Schwefel zum größten Teil als *Sulfat-S im Harn*, nur zu einem kleinen Teil als „*Nicht-Sulfat-S*“³.

Gibt man *Cystin* oder Cystein, so wird dieses anscheinend völlig angegriffen. Unverändertes Cystin wird im Harn in der Regel nicht gefunden. Nur SCHMIDT und CLARK⁴ haben bei einem Hunde nach Zufuhr von 7,5 g Cystin per os im Harn unveränderte Substanz nachweisen können. HELE⁴ hat selbst nach 10 g ein negatives Ergebnis erhalten. Der N erscheint als Harnstoff, der S zum größten Teil als *Sulfat*; nur ein kleiner als „*Neutralschwefel*“ (s. S. 899).

Über den *Weg*, der bei der Verbrennung des Cystins eingeschlagen wird, ist nur wenig bekannt. Als sicher kann gelten, daß er nicht über Taurin führt. Denn dieses benimmt sich nicht wie ein intermediäres Produkt: Hunden oder Menschen per os eingeführt, steigert es die Menge der Sulfate nicht oder doch nur wenig, sondern wird größtenteils als Taurin wieder ausgeschieden^{5, 6}. SALKOWSKI hat im Urin Taurocarbaminsäure gefunden, die späteren Untersucher nicht; es dürfte sich wohl um ein bei der Verarbeitung entstandenes Kunstprodukt gehandelt haben (s. S. 964 Uraminosäurenbildung). Vom Kaninchen wird das Taurin allerdings zu Schwefelsäure verbrannt. — Auch Isäthionsäure (CH₂OH — CH₂ · SO₃H) kommt als Zwischenprodukt nicht in Betracht, da es die Menge des Sulfats nicht steigert. Dasselbe gilt von der Cysteinsäure HO₃S · CH₂ — CHNH₂ — COOH; wie eine Bestimmung der NH₂-Gruppen im Urin zeigt, wird die Cysteinsäure im Körper aber desaminiert⁶.

¹ BLUM, L.: Hofmeisters Beitr. **5**, 1 (1903).

² KUNKEL, A.: Pflügers Arch. **14**, 344 (1877).

³ OESTERBERG, E. u. C. G. L. WOLF: Biochem. Z. **40**, 193, 234 (1912); **41**, 111 (1912).

⁴ SCHMIDT, C. L. A. u. C. W. CLARK: J. of biol. Chem. **53**, 193 (1922). HELE: Biochemic. J. **18**, 586 (1924).

⁵ SALKOWSKI, E.: Virchows Arch. **58**, 460 (1877).

⁶ SCHMIDT, C. L. A., E. V. ADELUNG u. TH. WATSON: J. of biol. Chem. **33**, 501 (1918).

SCHMIDT, C. L. A. u. E. G. ALLEN: Ebenda **42**, 55 (1920). SCHMIDT, C. L. A. u. C. W. CLARK: Ebenda **53**, 193 (1922).

Man darf wohl annehmen, daß nach Analogie mit anderen Aminosäuren auch beim Cystin bald eine *Desaminierung* einsetzt; möglicherweise findet vorher am S eine Veränderung statt (Abspaltung?, Oxydation?). ROSE, SHIPLE und SHERWIN¹ haben eine ganze Reihe von Cystin- und Cysteinderivaten an Kaninchen verfüttert; solche Derivate, in welchen die NH_2 -Gruppe und der S durch Substituenten blockiert waren (z. B. Acetyl-benzyl-cystein und Phenyluramino-benzyl-cystein), wurden im Körper nicht oxydiert. Saß nur an einer der beiden Stellen ein Substituent (z. B. an der NH_2 -Gruppe: Phenyluramino-cystein, oder am S: Benzyl-cystein), so wurde die Substanz zum Teil oxydiert. Sie schließen aus ihren Ergebnissen, daß die NH_2 -Gruppe am leichtesten angegriffen wird, dann folge die Sulfhydrylgruppe; die COOH -Gruppe sei dagegen kein Angriffspunkt.

Ähnliche Untersuchungen haben auch LEWIS und seine Mitarbeiter² ausgeführt. Wenn sie an der NH_2 -Gruppe substituierte Cystinderivate (Phenyluramino-cystin, Dibenzoyl-cystin) verfütterten, so fanden sie ebenfalls eine teilweise Oxydation; dagegen nicht, wenn sie sie injizierten. Sie sind deshalb der Meinung, daß bei der Verfütterung die Substanzen von den Darmbakterien zum Teil aufgespalten wurden, so daß sie für den Organismus angreifbar wurden. Nach ihren Versuchen wäre also die NH_2 -Gruppe der obligate Angriffspunkt: erst später käme es zur Abspaltung des Schwefels. SCHMIDT und Clark schließen sich dieser Deutung an. Sie stützen sich dabei auf die Beobachtung, daß nach Eingabe von Cystin der N früher ausgeschieden wird als der S.

Der zurückbleibende noch unbekannte N- und S-freie Rest des Cystins wird offenbar völlig verbrannt. Da Cystein und Cystin beim phlorrhizindiabetischen Tier sich als Zuckerbildner erwiesen haben (s. S. 843), so ist ein Abbau über solche Substanzen anzunehmen, die in Glucose übergehen können. Vielleicht ist der Abbau ähnlich wie der des chemisch so nahestehenden Serins. — Als der beim Abbau gebildete N- und S-freie Rest des Cystins ist möglicherweise die *Brenztraubensäure* anzusehen, die bei der Zersetzung von Cystin und Cystinderivaten in vitro wiederholt gefunden worden ist³. Brenztraubensäure kann, wie BERGMANN und STATHER⁴ ausführen, auch aus Diketopiperazinen entstehen, die sich von cystinhaltigen Peptiden (z. B. Dialanylcystin) ableiten. Solche Diketopiperazine spalten viel leichter als Cystin selbst den Schwefel ab und gehen dabei in Diketopiperazine über, die sich vom Serin ableiten; aus diesen kann Brenztraubensäure hydrolytisch abgespalten werden (s. S. 788 und 843).

Der Schwefel des Cystins wird, wie erwähnt, größtenteils als Sulfat ausgeschieden⁵. GOLDMANN⁵ gab einem Hunde 2.02 g Cystin ein und fand im Urin $\frac{2}{3}$ des Cystinschwefels als Sulfat, $\frac{1}{3}$ als *Neutralschwefel*, so daß das ursprünglich gegebene Verhältnis zwischen oxydiertem und nicht oxydiertem S kaum verändert wurde. HELE⁵ fand beim Hund, daß bei täglicher Zufuhr von 1 g Cystin 74 % als Schwefelsäure, 13 % als Neutral-S im Harn erschienen. L. BLUM⁶, WOHLGEMUTH und ROTHERA fanden nach Eingabe von Cystin oder Cystein per os im Harn reichliche Mengen von *Thiosulfat*. SCHMIDT und CLARK⁵ könnten diesen Befund

¹ ROSE, A. R., G. S. SHIPLE u. C. P. SHERWIN: Amer. J. Physiol. **69**, 518 (1924).

² LEWIS, H. B. u. L. E. ROOT: J. of biol. Chem. **50**, 303 (1922). — LEWIS, H. B. u. D. A. MCGINTY: Ebenda **53**, 349 (1922). — UPDEGRAFF, H. u. D. A. MCGINTY: Ebenda **59**, 59 (1924).

³ HOPPE-SEYLER: Hoppe-Seylers Z. **5**, 330 (1881). — BAUMGARTEN, E.: Ber. dtseh. chem. Ges. **15**, 1734 (1882). — MÖRNER: Hoppe-Seylers Z. **42**, 121 (1904).

⁴ BERGMANN, M. u. F. STATHER: Hoppe-Seylers Z. **152**, 189 (1926).

⁵ GOLDMANN: Hoppe-Seylers Z. **9**, 260 (1885). — BLUM, L.: Hofmeisters Beitr. **5**, 1 (1903). — SPIEGEL: Vichows Arch. **160**, 364 (1901). — SCHMIDT, C. L. A. u. G. W. CLARK: Zitiert auf S. 898. — OESTERBERG u. WOLF: Zitiert auf S. 898. — ARDERHALDEN, E. u. F. SAMUELY: Hoppe-Seylers Z. **46**, 187 (1905). — SIMON u. CAMPBELL: Bull. Hopkins Hosp. **15**, 365 (1904). — HELE: Zitiert auf S. 898.

nicht bestätigen: sie denken an die Mitwirkung von Bakterien in den früheren Versuchen. SPIEGEL¹ faßt die Thioschwefelsäure als intermediäres Produkt bei der Verbrennung des Cystins zu Schwefelsäure auf; er weist darauf hin, daß sie noch die beiden aneinandergebundenen S-Atome des Cystins enthalte: $\text{HS} - \text{SO}_2 - \text{OH}$; ferner konnte er Thioschwefelsäure bei der Oxydation von Cystin mit H_2O_2 in vitro erhalten. Es ist aber nicht ausgeschlossen, daß die Bildung der Thioschwefelsäure mit bakterieller Zersetzung des Cystins im Darm zusammenhängt.

Nach ABDERHALDEN und SAMUELY¹ führt bei Hunden auch Zufuhr von cystinhaltigen Peptiden (Dialanlylcystin, Leucylcystin) zu starkem Anstieg der Schwefelsäure, geringerem des Neutralschwefels; Thioschwefelsäure wurde nicht gefunden.

Das *Kaninchen* vermag große Mengen zugeführten Cystins unter Bildung von Schwefelsäure zu zersetzen². WOHLGEMUTH² fand eine erhebliche Vermehrung des Neutralschwefels (Taurin?). LEWIS² konnte das bestätigen. Thiosulfat und unveränderte Substanz fand er nicht. Seine Tiere gingen unter schweren Nierenerkrankungen zugrunde. — Bei Injektion in eine Körpervene geht ein Teil des Cystins unverändert in den Urin über, nicht aber bei Injektion in einen Pfortaderast³; das spricht für eine Verarbeitung des Cystins in der Leber.

Vom gesunden *Menschen* wird innerlich gegebenes Cystin nach ROTHERA zu Sulfat verbrannt: der Neutralschwefel erfährt keine Vermehrung⁴. SPIEGEL betrachtet auch beim Menschen die Thioschwefelsäure als Zwischenprodukt der Schwefelsäurebildung aus Cystin (s. S. 905).

Die *schwefelhaltigen Bestandteile des Harns* werden gewöhnlich in 3 Gruppen gegliedert: die anorganische Schwefelsäure („A-Schwefelsäure“), die Esterschwefelsäuren („B-Schwefelsäure“) und den „Nicht-Sulfat-Schwefel“ („C-Schwefelsäure“).

I. Die *anorganischen Sulfate* (- präformierte Schwefelsäure) machen für gewöhnlich rund $\frac{2}{3}$ des Gesamt-S und mehr aus. Ihre Menge wird in ausschlaggebender Weise bestimmt von der Eiweißzufuhr. Mit steigendem Nahrungsprotein nimmt ihre Menge nicht nur absolut, sondern auch relativ zu⁵ (also ähnlich wie der Harnstoff). Daraus ergibt sich, daß der Sulfatschwefel vor allem aus dem *exogenen* Eiweißstoffwechsel stammt. Die folgende Tabelle FOLINS⁵ gibt die Verteilung des Schwefels bei verschiedenen Kostformen an (berechnet als SO_3 in g und in % des Gesamt-S).

	N-reiche Kost	N-arme (Stärke-Rahm-Kost)
N im Harn	16,1 g	3,8 g
Gesamt-S	3,33 g	0,74 g
Anorgan. Schwefelsäuren .	3,03 g = 91,2%	0,42 g = 56,7%
Esterschwefelsäuren . . .	0,18 g = 5,4%	0,09 g = 12,2%
Neutralschwefel	0,10 g = 3,4%	0,23 g = 31,1%

II. Die *Esterschwefelsäuren* — häufig fälschlich als Ätherschwefelsäuren bezeichnet — sind zu einem großen Teile auf die Darmfäulnis der aromatischen Eiweißbausteine zurückzuführen (Phenol, Kresol, Indoxyl; s. S. 976, Darm-

¹ SPIEGEL: Zitiert auf S. 899. — ABDERHALDEN, E. u. F. SAMUELY: Zitiert auf S. 899.

² SALKOWSKI, E.: Zitiert auf S. 898. — WOHLGEMUTH, J.: Zitiert auf S. 897. — LEWIS, H. B.: J. of biol. Chem. **65**, 187 (1925).

³ BLUM, L.: Zitiert auf S. 898. — WOLF u. SHAFFER: J. of biol. Chem. **4**, 439 (1908).

⁴ ROTHERA: J. of Physiol. **32**, 175 (1905).

⁵ FOLIN, O.: Amer. J. Physiol. **13**, 66 (1913).

faulnis). BAUMANN¹ hat deshalb die Menge der Esterschwefelsäure als Maß für die Stärke der Darmfäulnis vorgeschlagen. Im Harn des gesunden Menschen findet man bei gewöhnlicher Ernährung Werte von 0,12—0,25 g, als SO_3 berechnet. Nach v. NOORDEN² ist man erst bei Werten über 0,3 g berechtigt, auf abnorme Fäulnis zu schließen. Viele Autoren legen Wert auf den *prozentuellen* Anteil der Esterschwefelsäure an der Gesamtschwefelsäure³ (gewöhnlich etwa 5—10%). Das scheint insofern eine gewisse Berechtigung zu haben, als bei reichlicher Eiweißzufuhr auch die Eiweißfäulnis im Darm und damit die absolute Menge der Esterschwefelsäure anzusteigen pflegt⁴. Da jedoch die Sulfatschwefelsäure in weitaus höherem Maße von der Eiweißzersetzung, resp. von der Eiweißzufuhr beeinflusst wird, so bietet die absolute Zahl immer noch einen weit besseren Ausdruck für die Darmfäulnis als die relative⁵. — Auf jeden Fall erlaubt die Menge der Esterschwefelsäure nur eine sehr ungefähre Beurteilung der Fäulnisvorgänge im Darm. Denn die Phenole und das Indoxyl stellen nur einen Teil der Fäulnisprodukte vor; von ihnen kommt wieder nur ein — offenbar recht schwankender — Teil zur Resorption, und von dem resorbierten wird wieder nur ein mehr weniger großer Teil in Esterschwefelsäure verwandelt: das übrige wird zerstört oder anderen Paarungen (Glykuronsäuresynthese) unterworfen oder auch in freier Form ausgeschieden. — Dazu kommt weiter, daß nicht einmal alle Esterschwefelsäuren des Harns ihre Entstehung der Darmfäulnis verdanken. FOLIN⁶ weist darauf hin, daß Indican und Esterschwefelsäure bei verschiedenen Kostformen keineswegs miteinander parallel verlaufen. Bei Stärke-Rahm-Kost, bei der das Indican verschwindet, geht z. B. die Menge der Esterschwefelsäuren nur auf die Hälfte gegenüber N-reicher Kost zurück (s. obige Tabelle). FOLIN schließt daraus, daß sie nur zum Teil auf Darmfäulnis zurückgeführt werden können, und daß weder ihre absolute, noch ihre relative Menge als ein Maß für die Darmfäulnis gelten kann⁷. Eine Esterschwefelsäure des Harns, die sicher kein Fäulnisprodukt ist, ist die *Chondroitinschwefelsäure* $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NSO}_{17}$, die von C. TH. MÖRNER⁸ als Bestandteil des Harns nachgewiesen wurde. Man muß annehmen, daß sie aus der Chondroitinschwefelsäure der Organe, insbesondere des Knorpels stammt. Zum eigentlichen Eiweißstoffwechsel hat sie demnach wohl nur indirekte Beziehungen; auf solche deutet ihr Gehalt an S und an Glucosamin. Eine Vermehrung der Esterschwefelsäuren des Harns erfolgt selbstverständlich nach Zufuhr von Mitteln, die durch Paarung mit Schwefelsäure entgiftet werden: in solchen Fällen kann die präformierte Schwefelsäure vollständig aus dem Urin verschwinden. — Die starken Vermehrungen der Esterschwefelsäuren, die MÜNZER⁹ bei der P-Vergiftung des Menschen und REALE⁹ bei O-Mangel beobachtet haben, sind noch nicht erklärt.

Eine Aufklärung des *Chemismus* der Esterschwefelsäurepaarung wäre für die Lehre vom intermediären Stoffwechsel wichtig, weil sie ein Licht auf das Schicksal des Schwefels unter gewöhnlichen Bedingungen werfen könnte. BAU-

¹ BAUMANN u. PREUSSE: Hoppe-Seylers Z. **3**, 156 (1879).

² NOORDEN, C. v.: Handb. d. Path. d. Stoffw., 1. Aufl., S. 69 (1893).

³ VELDEN, v. D.: Virchows Arch. **70**, 343 (1872).

⁴ BIERNATZKY: Dtsch. Arch. klin. Med. **49**, 87 (1892).

⁵ MÜLLER, F.: Z. klin. Med. **12**, 63 (1887). — KAST u. BASS: Wien. med. Wschr. **1885**.

⁶ SALKOWSKI, E.: Hoppe-Seylers Z. **12**, 223 (1889). — NOORDEN, C. v.: Z. klin. Med. **17**, 529 (1890).

⁷ FOLIN, O.: Zitiert auf S. 900.

⁸ Siehe auch GARROD-HOPKINS: Guys Hosp. Gazette **21**, 424 (1907).

⁹ MÖRNER, C. TH.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **1**, 224 (1889).

¹⁰ MÜNZER, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **52**, 417 (1894). — REALE: Wien. med. Wschr. **95**, Nr 24—27 (1895).

MANN hatte angenommen, daß eingeführte Phenole sich im Organismus an anorganische Schwefelsäure binden. TAUBER¹ fand dann, daß es nicht gelingt, durch reichliche Sulfatzufuhr Phenole zu entgiften. H. RHODE² konnte bei gleichzeitiger Zufuhr von anorganischem Sulfat neben Phenol keine weitere Steigerung der Esterschwefelsäureausscheidung feststellen. Im Gegensatz dazu hat allerdings HELE² neuerdings angegeben, daß durch Zufuhr von Na_2SO_4 die Menge der aus Guajakol und aus Brombenzol entstehenden gepaarten Schwefelsäure vermehrt wird.

In letzter Linie dürfte der zur Entgiftung dienende Schwefel größtenteils aus dem Cystin hervorgehen. Einen direkten Beweis hierfür liefert die Beobachtung, daß Cystinzufuhr die Esterschwefelsäurebildung aus gegebenem Phenol in die Höhe treibt: so in einem Versuch RHODES von 117 auf 247 mg pro kg Kaninchen. — HOPKINS³ und SHERWIN³ haben die Hypothese aufgestellt, daß das Phenol sich direkt an *Cystein* binde, so daß zunächst eine Mercaptursäure entstünde, die weiter zu Esterschwefelsäure oxydiert würde. Diese Annahme besitzt aber wenig Wahrscheinlichkeit (s. unten S. 917 Merkaptursäure). Es bleibt die Vorstellung, daß ein intermediäres Produkt zwischen dem Cystin und der Schwefelsäure die Paarung eingeht, und dann das Paarungsprodukt zu Esterschwefelsäure oxydiert wird; oder daß Paarung und Oxydation des S-haltigen Anteils gekoppelte Prozesse sind. Taurin und Thiosulfat kommen als Paarlinge nicht in Betracht, da sie nicht entgiftend wirken (TAUBER) und auch die Esterschwefelsäuremenge nicht zu steigern vermögen. Vielleicht erfolgt die Bindung an schweflige Säure⁴. Dafür spricht die allerdings geringe entgiftende Wirkung von Na_2SO_3 (TAUBER) und die dabei beobachtete Steigerung der Esterschwefelsäurebildung (RHODE). Danach wäre die *schweflige Säure* als ein normales bedeutungsvolles Zwischenprodukt beim Cystinabbau zu betrachten. — RHODE denkt auch daran, daß ein der Sulfittstufe entsprechendes Oxydationsprodukt des Cysteins, die Sulfinssäure $\text{HO} \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}$, das normale intermediäre Produkt des Cystinstoffwechsels ist, das eine Verbindung mit Phenol eingeht.

Bemerkt sei, daß auch Zufuhr von elementarem S die Menge der gepaarten Schwefelsäure zu steigern vermag⁵.

Über den Ort der Esterschwefelsäurebildung s. dies. Bd. Interm. Stoffw. körperf. Stoffe. NEUBERG⁶ hat in Pilzen, später auch in tierischen und menschlichen Organen, ein lösliches Enzym aufgefunden, das instande ist, Phenol-Esterschwefelsäuren zu *spalten*. Er bezeichnete es als *Sulfatase*. Man könnte daran denken, daß dasselbe Enzym im Körper auch die entgegengesetzte synthetische Wirkung entfaltet; diese Annahme wäre allerdings kaum mit der Lehre zu vereinbaren, daß die Paarung nicht mit Schwefelsäure selbst, sondern mit einer Vorstufe statthat.

III. Der *Nicht-Sulfatschwefel* des Harns. („Nicht oxydierter Schwefel“, „Neutralschwefel“). Auf das Vorkommen von nicht oxydiertem Schwefel im Harn haben VOIT und BISCHOFF⁷ aufmerksam gemacht. Es handelt sich dabei um

¹ TAUBER, S.: Arch. exper. Path. **36**, 197 (1895).

² RHODE, H.: Hoppe-Seylers Z. **124**, 15 (1923). — Siehe auch SATO: Ebenda **63**, 378 (1909). — HELE: Biochemic. J. **18**, 110, 586 (1924).

³ HOPKINS (1907), SHERWIN (1922) zitiert nach HELE: Biochem. J. **18**, 586 (1924). — SHIPLE, G. J., J. A. MULDOON u. C. P. SHERWIN: J. of biol. Chem. **60**, 59 (1924).

⁴ TAUBER, S.: Zitiert unter ¹. — Siehe auch HÄMÄLÄINEN: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **30**, 196 (1913).

⁵ KOJO, K.: Hoppe-Seylers Z. **76**, 159 (1911/12). — Siehe dagegen SATO: Zitiert unter ¹.

⁶ NEUBERG, C. u. E. SIMON: Biochem. Z. **156**, 365 (1925). — ROSENFELD, L.: Ebenda **157**, 434 (1925).

⁷ VOIT, C. u. BISCHOFF: Gesetze der Ernährung des Fleischfressers. 1860. — Siehe ferner E. SALKOWSKI: Virchows Arch. **58**, 172 (1873). GAWINSKI, W.: Hoppe-Seylers Z. **58**, 465 (1909). SALKOWSKI, E.: Ebenda **89**, 485 (1914). LÉPINE u. FLAVARD: Rev. Méd. **1**, 27 (1881).

ein Gemisch einer ganzen Reihe von chemisch und biologisch verschiedenen, zum Teil noch sehr wenig bekannten Substanzen. Bei den einzelnen Tierarten scheint die Zusammensetzung dieses Anteils recht verschiedenartig zu sein. Meist wird die Bezeichnung „Neutralschwefel“ gebraucht. Da aber eine ganze Reihe von Säuren hierher gehören (Thioschwefelsäure, Rhodanwasserstoffsäure, Oxyprotein-säuren), so ist dieser Name wenig glücklich. Auch die Bezeichnung als „nicht oxydierter Schwefel“ ist nicht einwandfrei, da in manchen von ihnen der Schwefel doch in oxydierter Form — wenn auch nicht in der höchst oxydierten — vorliegt (Thioschwefelsäure). Aus diesen Gründen soll der Bezeichnung „Nicht-Sulfat-schwefel“ der Vorzug gegeben werden.

Man hat versucht, den Nicht-Sulfatschwefel in Fraktionen aufzuteilen; in der Regel wurde dazu die leichtere oder schwerere Oxydierbarkeit oder Abspaltbarkeit des Schwefels herangezogen. LÉPINE und FLAVARD benutzten dabei zur Oxydation HCl und KClO_3 ; SALOMON und SÄXL Wasserstoffsuperoxyd. Zur Abspaltung des Schwefels wurde vielfach Kochen mit Bleiacetat und NaOH verwendet; SALKOWSKI¹ empfahl das Kochen mit Silberlösung („Silberschwefel oder Cystinschwefel“).

Der Nicht-Sulfat-Schwefel besteht jedenfalls zum Teil aus Substanzen des *intermediären* Stoffwechsels. Denn RUDENKO fand, daß er, wiederum in den Organismus eingeführt, teilweise zu Schwefelsäure verbrannt wird.

Die *Menge* des Nicht-Sulfatschwefels beträgt beim Hund etwa $\frac{1}{3}$ des Gesamt-N. SALKOWSKI und GOLDMANN² geben als Verhältnis von oxydiertem zu nicht oxydiertem S 1 : 0,38 an, das entspricht rund 28% des Gesamt-S als Nicht-Sulfat-S. Nach KUNKEL³ dürfte ein erheblicher Teil dieses Nicht-Sulfat-S der in den Darm ergossenen und wieder resorbierten Taurocholsäure entstammen; denn er fand bei einem Hunde, dessen Galle durch eine Fistel nach außen abgeleitet wurde, relativ weniger Nicht-Sulfat-S als bei normalen Tieren (20% gegen 30—40%). Beim Kaninchen fand SALKOWSKI Werte, die einem Anteil von rund 19% entsprechen. Auch beim Menschen ist die relative Menge des Nicht-Sulfat-S bei gewöhnlicher Kost meist etwas niedriger als beim Hund; sie beträgt meist 13—25%. Schon H. BENEDICT⁴ hat hervorgehoben, daß die absolute Menge des nicht oxydierten Schwefels von der Höhe des Eiweißumsatzes relativ unabhängig ist — im Gegensatz zum Sulfat-S. Später hat FOLIN⁵ weitere beweisende Untersuchungen ausgeführt. Nach seinen Zahlen ist bei eiweißarmer Kost sogar eine absolut höhere Menge im Harn gefunden worden als bei eiweißreicher (s. Tabelle S. 900). — FOLIN hat auf Grund seiner Befunde den Nicht-Sulfat-S ähnlich wie das Kreatin und die endogene Harnsäure aus dem *endogenen Stoffwechsel* abgeleitet. Nach dem Gesagten ist verständlich, daß der *prozentische* Anteil des Nicht-Sulfat-S am Gesamt-S bei eiweißarmer Kost beträchtlich zunehmen muß¹ (s. Tabelle S. 900). Ähnliches hat man auch im *Hunger-Zustand* beobachtet (TUCZEK, LUCIANI, F. MÜLLER⁶). Bei kohlehydratfreier Kost beobachtete BENEDICT⁴ ein starkes Sinken der absoluten Menge.

Auch unter verschiedenen *pathologischen* Verhältnissen hat man Veränderungen in der Menge des Nicht-Sulfatschwefels gefunden. Es ist dabei aber nicht immer der erwähnte Einfluß der Ernährung (auf die relative Menge) genügend berücksichtigt worden. — Verständlich ist eine Zunahme bei Zuständen, in denen Gallensäuren in den Urin übertreten, wie bei experimenteller Unterbindung des

¹ SALKOWSKI, E.: Zitiert S. 902.

² SALKOWSKI, E. u. GOLDMANN: Hoppe-Seylers Z. **9**, 26 (1885). — KUNKEL, A.: Pflügers Arch. **14**, 344 (1877).

³ BENEDICT, H.: Z. klin. Med. **36**, 281 (1899). — FOLIN, O.: Zitiert auf S. 900.

⁴ HEDDER: Pflügers Arch. **38**, 476 (1886). — MÜLLER, F.: Virchows Arch. **131**, Suppl. 21 (1893). — HAENACK u. KLEINE: Z. Biol. **37**, 417 (1899). — FREUND, E. u. O.: Wien. klin. Rundsch. **1901**, 69.

⁶ MÜLLER, F.: Berl. klin. Wschr. **24**, 433 (1887).

d. choledochus und bei Kranken mit Behinderung des Gallenabflusses¹. F. MÜLLER² konnte jedoch bei chronischem Ikterus keine Vermehrung nachweisen. — Man hat ferner eine Zunahme des Nicht-Sulfat-S vielfach als Ausdruck einer allgemeinen mangelhaften Oxydation gewertet: so die Vermehrung bei O-Mangel³, und bei gewissen Vergiftungen, z. B. mit Chloralhydrat, Chloroform und mit Phosphor⁴. Die Steigerung bei lange dauernder Chloroformnarkose betrifft nach KAST und MESTER den bleischwänzenden Anteil. — In Frankreich gilt eine relative Steigerung des „Neutralschwefels“ vielfach als ein Zeichen einer Leberstörung⁵, ohne daß eine sichere Grundlage hierfür gegeben wäre⁶. Dabei wird entweder die Menge des Neutralschwefels in Prozenten des Gesamt-S ausgedrückt („Coefficient d'oxydation des sulfures“ von JOLY⁷: als normaler Wert gilt 16—18), oder es wird umgekehrt der Prozentanteil des Sulfatschwefels aufgeführt (Rapport von ALBERT ROBIN; Normalwert 85—87). — Im Fieber ist nach BENEDICTS¹ Untersuchungen die absolute Ausscheidung des Nicht-Sulfat-S nicht wesentlich beeinflußt; Abweichungen des relativen Wertes sind auf Veränderungen des Sulfat-S zurückzuführen. Am ersten Tag der Pneumonie fand er eine hohe absolute und relative Ausscheidung des Nicht-Sulfat-S, nach der Krise ganz auffallend niedrige Werte, wie sie sonst nicht vorkommen (bis auf 0,0066 g = 0,699 % des Gesamt-S): sie fallen hier mit der N-Retention zusammen. — Nach SALOMON und SAXL⁸, sowie nach MURACHI⁹ ist der Nicht-Sulfat-S, und zwar sein durch H₂O₂ oxydierbarer Anteil häufig bei Krebskranken vermehrt (dieser Anteil kann einen Wert von 3,8 % des Gesamt-S erreichen [s. S. 905, Rhodanausscheidung]). F. GÜNTHER und MEYER-BISCH berichteten neuerdings über zum Teil beträchtliche Steigerungen des nicht oxydierten S bei Amyloidose⁹. Über die Vermehrung bei Cystinurie s. S. 908.

Alle diese Beobachtungen über Veränderungen des Nicht-Sulfat-Schwefels können nur als vorläufige angesehen werden; erst eine quantitative Trennung dieses Komplexes wird ein näheres Verständnis ermöglichen.

Nach dem jetzigen Stand der Kenntnisse sind folgende Substanzen zum Nicht-Sulfat-Schwefel zu rechnen:

a) Die *Thiosulfate*. Thiosulfate finden sich im Harn von Katzen¹⁰, häufig auch in dem von Hunden¹⁰; im Kaninchenurin nach Weißkohlfütterung¹⁰. Im menschlichen Urin wurden sie nur ausnahmsweise festgestellt¹¹. HEFFTER gab an, daß man sie regelmäßig in geringen Mengen findet, was aber von SALKOWSKI und PRESCH bestritten wurde. Sichergestellt ist sie in einem Fall von STRÜMPPELL.

¹ LÉPINE u. FLAVARD: C. r. Soc. Biol. **91**, 1074 (1880) — LÉPINE u. GUÉRIN: Ebenda **97**, 1074 (1883).

² MÜLLER, F.: Z. f. klin. Med. **12**, 45 (1887).

³ REALE u. BOERT: Wien. med. Wschr. **45** (1895).

⁴ KAST u. MESTER: Berl. klin. Wschr. **24**, 433 (1887). — Z. klin. Med. **18**, 469 (1891). — TANIGUTI: Virchows Arch. **117**, 581 (1889); **120**, 121 (1890). — RUDENKO: Ebenda **125**, 102 (1891). — SAVELLEFF, N.: Ebenda **136**, 195 (1894). — HARNACK u. KLEINE: Zitiert auf S. 903. — HARNACK u. REMERTZ: Fortschr. Med. **11**, 265 (1893). — BENEDICT, H.: Z. klin. Med. **36**, 281 (1899).

⁵ REALE u. VELARDI: Zitiert nach Arch. Verdgskrkh. **2**, 141 (1896).

⁶ S. LANG [Hoppe-Seylers Z. **29**, 305 (1900)] konnte bei Gänsen keinen deutlichen Einfluß der Leberextirpation auf die Verteilung der Schwefelstoffe im Harn nachweisen.

⁷ JOLY: Contributions a l'étude du soufre urinaire. Thèse Paris 1920.

⁸ SALOMON u. SAXL: Wien. klin. Wschr. **24**, 449 (1911). — Dtsch. med. Wschr. **38**, 53 (1912). — MURACHI, N.: Biochem. Z. **41**, 138 (1912). — Siehe auch L. MARENDUZZO: Riforma med. **29**, 1149 (1913).

⁹ GÜNTHER, F. u. R. MEYER-BISCH: Biochem. Z. **150**, 224 (1924).

¹⁰ SCHMIEDEBERG, O.: Arch. f. Heilk. **8**, 422 (1867). — MEISSNER: Z. rat. Med. [3] **31**, 322 (1868). — SALKOWSKI, E.: Zitiert auf S. 902. — Pflügers Arch. **39**, 209 (1886). — Hoppe-Seylers Z. **89**, 485 (1914); **92**, 89 (1914).

¹¹ HEFFTER: Pflügers Arch. **38**, 476 (1886). — PRESCH: Virchows Arch. **119**, 148 (1890). — STRÜMPPELL, A.: Arch. f. Heilk. **17**, 93 (1876).

Auftreten resp. Zunahme von Thiosulfaten wurde nach Zufuhr von Cystin beobachtet, von SCHMIDT und CLARK aber nicht bestätigt (s. oben S. 899). Nach SPIEGEL¹ ist die Thioschwefelsäure als intermediäres Produkt beim Abbau des Cystins zu Schwefelsäure anzusehen. Damit würde übereinstimmen, daß eingeführte Thiosulfate zu Sulfaten oxydiert werden. Nur nach Zufuhr größerer Mengen tritt ein Teil unverändert in den Harn über².

b) Die Thioschwefelsäure ist wahrscheinlich auch die Muttersubstanz des sehr selten im Harn beobachteten *elementaren Schwefels*, sowie — neben Cystin — auch des Schwefelwasserstoffs, der in seltenen Fällen durch Bakterienwirkung im Urin entsteht³.

c) *Rhoda*nat. Das Vorkommen von Rhodanalkalien im menschlichen *Speichel* (in dem der Tiere wurden sie oft vermißt), ist von TIEDEMANN und GMELIN 1826 entdeckt worden. Über ihre Mengenverhältnisse s. Bd. III S. 831 (ebenda auch über ihr Vorkommen im Magensaft). Während der Menses und nach parenteraler Eiweißinjektion soll ihre Menge im Speichel vermehrt sein (LICKINT⁴). Im *Blutserum* hat SCHREIBER⁵ nur sehr geringe Mengen gefunden, zwischen 0,015 und 0,05 mg%; bei Rauchern mehr, z. B. 0,1 mg%. Auch bei Diabetikern wurden erhöhte Werte ermittelt. Der *Urin* enthält ebenfalls Rhodanwasserstoff, der, wie meist angenommen wird, aus dem verschluckten Speichel zur Resorption gekommen ist⁶. Die Rhodanausscheidung im normalen Urin beträgt etwa 100 mg. — Nach SAXL⁷ ist die Rhodanausscheidung bei Krebskranken erhöht, auf etwa 150—220 mg. Diese Steigerung ist zu einem wesentlichen Teile schuld an der oben erwähnten Vermehrung des durch H_2O_2 oxydablen Teils des Neutralschwefels. SAXL schreibt der gesteigerten Rhodanbildung eine Bedeutung für das Zustandekommen der übrigen Stoffwechselveränderungen bei Krebskranken zu.

Da der Rhodancomplex weder im Eiweiß, noch — soweit bekannt — in anderen Körpersubstanzen vorgebildet ist, so muß er im Körper durch *Synthese* entstehen. Nachdem GIACOSA⁸ nach Verfütterung von Nitrilen eine Steigerung des Harnrhodans gefunden hatte, hat LANG⁸ den sehr bemerkenswerten Befund erhoben, daß der Organismus ganz allgemein eingeführte Cyangruppen, auch die Blausäure selbst, durch Überführung in Rhodan zum Teil entgiftet. Man wird annehmen dürfen, daß auch das sonst im Körper gebildete Rhodan in dieser Weise entsteht. Die Cyangruppen werden offenbar in geringer Menge im Stoffwechsel gebildet. NENCKI⁹ hat eine Entstehung aus Aminosäuren angenommen. WILLASSEN⁹ hat im Harn von Kaninchen, die normalerweise kein Rhodan mit dem Urin ausscheiden, nach Einführung von 5—10 g Glykokoll regelmäßig starke Rhodanreaktion erhalten, ebenso nach Zufuhr von 1 g Kreatinin und von Adenin. GIES, LIEB und KAHN¹⁰ konnten bei Hunden durch Zufuhr von Glykokoll, Alanin und Leucin die Rhodanausscheidung steigern. Bei Rauchern sind die Cyangruppen exogenen Ursprungs.

Als Muttersubstanz des zur Rhodanbildung notwendigen Schwefels kommt wieder vor allem das Cystin oder eines seiner Abbauprodukte in Betracht. LANG

¹ SPIEGEL, L.: Virchows Arch. **160**, 364 (1901).

² TRACHTENBERG: Inaug.-Dissert. Dorpat 1861. — SCHMIDT, L. A. u. G. W. CLARK: Zitiert auf S. 898. — NYIRI: Biochem. Z. **141**, 160 (1923).

³ MÜLLER, F.: Berl. klin. Wschr. **24**, 405, 436 (1887).

⁴ LICKINT: Z. klin. Med. **100**, 543 (1924).

⁵ SCHREIBER, H.: Biochem. Z. **163**, 241 (1925).

⁶ GSCHIEDLEN: Pflügers Arch. **14**, 401 (1877).

⁷ SAXL, P.: Biochem. Z. **55**, 224 (1913). Kongreßzbl. inn. Med. **8**, 207 (1913/14).

⁸ GIACOSA: Hoppe-Seylers Z. **8**, 95 (1885). — LANG, S.: Arch. f. exper. Path. **34**, 247 (1894).

⁹ NENCKI, M.: Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 10, 1318 (1895). — WILLASSEN: Biochem. Z. **1**, 130 (1906); **36**, 75 (1895).

¹⁰ GIES, KAHN: Dtsch. Cosmos **55**, 40 (1913). — GIES, LIEB, KAHN: Ebenda **56**, 175 (1914).

fand unter einer großen Anzahl untersuchter Stoffe nur mit Natriumsulfid und mit Na-thiosulfat ausgiebige Entgiftung. Nach VOEGTLIN, JOHNSON und DYER¹ sind bei intravenöser Injektion (bei Ratten) auch Cystin, Cystein, Glutathion in der Disulfidform und thioglykolsaures Na wirksam, kämen also als Schwefelquellen in Betracht.

d) Die *Oxyproteinsäuren* sind als peptidartige Körper oben besprochen worden (S. 702).

e) *Taurin* oder ein ihm nahestehender Körper (Taurocarbaminsäure?) findet sich nach SALKOWSKI² wahrscheinlich in Spuren im normalen Harn. (S. auch oben S. 897.)

f) *Cystin* oder eine ihm ähnliche Substanz, die sich als Benzoylprodukt abscheiden läßt und leicht S abspaltet, kommt nach BAUMANN und GOLDMANN³ in kleiner Menge im Harn von Menschen und Hunden vor. LOONEY, BERGLUND und GRAVES³ haben mit dem LOONEYSchen colorimetrischen Verfahren (s. S. 907) (Cystindiatheese) im Harn des Gesunden Reaktionen erhalten, die für die Anwesenheit von Cystin sprechen. Die ermittelten Werte bewegten sich zwischen 0 und 8mg %, resp. zwischen 0 und 3,7mg pro Stunde. Auch nach 32stündigem Hunger fanden sie noch Zahlen von 1,4—3,4mg pro Stunde. Zufuhr cystinreicher Nahrung steigerte diesen Wert nicht. Danach dürfte diese cystinartige Substanz des normalen Harnes dem endogenen Stoffwechsel entstammen. Der Beweis, daß es sich wirklich um Cystin handelt, steht noch aus; typische Kristalle wurden bisher aus normalem Urin noch niemals erhalten. — In Harnkonkrementen — die als Anreicherung von schwer löslichen Harnbestandteilen anzusehen sind — sollen kleine Mengen von Cystin angeblich ziemlich häufig vorkommen⁴.

Ein großes Interesse verdient das Auftreten von Cystin im Harn unter *pathologischen* Verhältnissen. Nach GOLDMANN und BAUMANN ist die „cystinartige Substanz“ des Hundeharns bei Phosphorvergiftung erheblich vermehrt (aus 100ccm wurden hier 11mg Schwefelblei erhalten gegenüber Normalwerten von 2mg). UMBER hat im Harn von akuter Leberatrophie neben anderen Aminosäuren auch Cystin nachgewiesen (s. S. 684). FEIGL und LUCE haben die Anwesenheit größerer Mengen von Cystin im Blut solcher Kranken wahrscheinlich gemacht (s. oben S. 684). Vor allem aber erscheinen große Mengen von Cystin im Harn bei der *Cystindiatheese* (Cystinurie). Ferner wird ein cystinhaltiger Komplex nach Verabreichung von Halogenbenzolen an Tiere ausgeschieden (*Mercaptursäurebildung*, s. S. 917).

Die Cystindiatheese⁵ (Cystinurie, einschließlich Diaminurie).

Bei dieser recht seltenen⁶, zuerst von STROMEYER⁷ beobachteten Stoffwechselanomalie erscheinen im Urin größere Mengen von *Cystin*. Dieses pflegt

¹ VOEGTLIN, C., J. M. JOHNSON u. H. A. DYER: J. of Pharmacol. **27**, 467 (1926).

² SALKOWSKI, E.: Ber. dtsch. chem. Ges. **6**, 744 (1873).

³ BAUMANN u. GOLDMANN: Hoppe-Seylers Z. **12**, 254 (1888). — LOONEY, J. M., H. BERGLUND u. R. C. GRAVES: J. of biol. chem. **57**, 515 (1923).

⁴ SPIEGEL, L.: Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **9**, 318 (1899); **11**, 307 (1901). — KOBERT: Korresp.bl. allg. Mecklenbg. Arzt-Vers. Nr 212. — Virchows Arch. **166**, 364 (1901).

⁵ Der Bezeichnung „Cystindiatheese“ wird hier der Vorzug gegeben, weil in vereinzelten Fällen schwere Allgemeinstörungen vorkommen (s. S. 912).

⁶ Zusammenfassende Darstellungen in NOORDEN: Handb. d. Path. d. Stoffw., 2. Aufl., **2**, 464 (1907). — Ferner C. NEUBERG in Oppenheimers Handb. d. Biochemie, 1. Aufl., **II** **4**, 338 (1910). — GARROD, A. E.: Inborn errors of metabolism. London 1909 (hier auch historische Angaben). — FROMMERZ, K.: Berl. klin. Wschr. **50**, 1618 (1913). — ROSENFELD, G. in Asher-Spiros Erg. Physiol. **18**, 118 (1920). — GOTTSCHALK, A.: in Oppenheimers Handb. d. Biochemie, 2. Aufl. VIII, 864 (1925).

⁷ Immerhin konnte C. TH. MÖRNER in Schweden allein 22 Fälle sammeln [siehe Kongreß-zbl. **45**, 820 (1927)].

⁸ STROMEYER: Ann. of Physiol. **8**, 146 (1824).

infolge seiner Schwerlöslichkeit auszukristallisieren, und zwar in Form sehr charakteristischer 6seitiger farbloser Täfelchen. Zur Identifizierung dieser Kristalle kann man ihre Löslichkeit in Alkalien, Ammoniak und Salzsäure, sowie ihre Unlöslichkeit in Essigsäure heranziehen; ferner die Schwefelbleiprobe (Schwarzfärbung beim Kochen mit Lauge und Bleiacetat), die Nitroprussidreaktion (nach Reduktion zu Cystein) und die LOONEYSche Probe (s. unten), ferner die starke Linksdrehung der salzsauren Lösung. Ein Teil des Cystins fällt im Harn nicht aus; infolgedessen gibt auch der filtrierte Harn die Schwefelbleireaktion.

Zur quantitativen Bestimmung benutzt man am besten die von KONDO und von MAGNUS-LEVY modifizierte GASKELLSche Methode¹. Einfach und rasch ausführbar ist die neue colorimetrische Methode von LOONEY²; sie beruht auf der Blaufärbung, die Cystin bei Gegenwart von Na_2SO_3 mit Phosphorwolframsäure gibt; andere Stoffe, wie Harnsäure, geben diese Farbreaktion auch bei Abwesenheit von Sulfid. Man stellt also die Stärke der Blaufärbung mit und ohne Sulfid fest; die Differenz entspricht dem Cystingehalt. Mit dieser Methode haben LOONEY, BERGLUND und GRAVES² auch im normalen Harn positive Reaktionen erhalten, die für die Anwesenheit geringer Mengen unter physiologischen Verhältnissen sprechen (s. oben S. 906 und unten). Die Werte bewegten sich zwischen 0 und 8 mg, der höchste Wert (bei einem Diabetiker) betrug 12 mg%. Cystin-Kristalle hat man bisher aber nur bei der echten Cystinurie gefunden³. Die bei dem erwähnten Diabetiker mit der colorimetrischen Methode bestimmten Werte reichen aber an die bei Cystinurie vorkommenden heran; danach ist es wahrscheinlich, daß wenigstens ein Teil der im normalen Harn nach LOONEY reagierenden Substanz nicht mit Cystin identisch ist. — Daß die LOONEYSche Methode zu hohe Werte gibt, geht übrigens in schlagender Weise daraus hervor, daß der nach ihr errechnete Wert für den Cystin-Schwefel den gleichzeitig bestimmten Wert für den gesamten Nicht-Sulfatschwefel manchmal recht beträchtlich übertrifft; an einem Tage um 35% (s. die Tabellen von LOONEY, BERGLUND und GRAVES).

Der Befund von Cystin auch im normalen Harn läßt die Frage nach der *Abgrenzung* der eigentlichen „Cystinurie“ aufwerfen. Als durchaus charakteristisch kann bis auf weiteres jedenfalls das Auftreten von Cystin als Harnsediment gelten. Es gibt aber Fälle von sicherer Cystinurie, in denen — wenigstens zeitweise — das Cystin nicht auskristallisiert. LOONEY, BERGLUND und GRAVES legen Wert auf den Quotienten Cystin-N : Aminosäuren-N, also den Anteil des Cystins an der Gesamtaminosäurenmenge des Urins. Bei Cystinurikern fanden sie Werte zwischen 6,8 und 44,6, bei Nicht-Cystinurikern zwischen 0 und 18,4. Auch hier würden also nur wirklich hohe Zahlen einen Beweis für echte Cystindiathese liefern; ferner müssen diese Werte erheblich durch eine Ausscheidung größerer Mengen von anderen Aminosäuren und von Diaminen beeinflusst werden. — Charakteristischer ist vielleicht das Verhältnis vom Cystin-S zum Nicht-Sulfat-S des Harns. Nach den von LOONEY, BERGLUND und GRAVES mitgeteilten Zahlen scheint der colorimetrisch bestimmte Cystin-S beim Gesunden weniger als 50% des Nicht-Sulfat-S auszumachen; beim Cystinuriker dagegen beträchtlich mehr, durchschnittlich 85% (an manchen Tagen berechnen sich sogar mehr als 100%, siehe oben).

¹ GASKELL: J. of Physiol. **36**, 143 (1907). — KONDO: Inaug.-Dissert. München 1915. — MAGNUS-LEVY: Biochem. Z. **156**, 150 (1925).

² LOONEY, J. M.: J. of biol. Chem. **54**, 171 (1922). — LOONEY, J. M., H. BERGLUND u. R. C. GRAVES: Ebenda **57**, 515 (1923).

³ Die Angabe von MONCEAUX [C. r. Soc. Biol. **96**, 323 (1927)], man könne aus entsprechend vorbehandelten Harnen Tuberkuloser in 40% aller Fälle Cystin in Kristallform isolieren, fordert zur Nachprüfung auf.

Das bei der Cystinurie ausgeschiedene *Cystin* ist — sicher wenigstens in der Mehrzahl der Fälle — identisch mit dem durch Eiweißhydrolyse gewonnenen, in 6seitigen Tafelchen krystallisierenden Cystin. NEUBERG und MAYER¹ haben mitgeteilt, daß in manchen Cystinsteinen sich ein in Nadeln krystallisierendes Cystin finde, entweder allein oder neben dem gewöhnlichen. Sie nahmen an, es handle sich um ein Isomeres: „Steincystin“ zum Unterschied von „Proteincystin“. Beide sollten sich auch in anderer Beziehung, z. B. in der Stärke der optischen Drehung, voneinander unterscheiden. Dieser Befund konnte von E. FISCHER und SUZUKI¹ nicht bestätigt werden; sie konnten auch in dem von NEUBERG und MAYER untersuchten Steinmaterial nur das gewöhnliche Cystin nachweisen, daneben nur Tyrosin. NEUBERG¹ denkt daran, daß es sich vielleicht um eine Mischkrystallbildung mit anderen Aminosäuren handelt. Neuerdings haben GORTNER und HOFFMANN wieder über ein Cystinpräparat aus einem Nierenstein berichtet, das in seinen Eigenschaften zum Teil denen des „Steincystins“ entsprach.

Bei der bakteriellen Zersetzung von Cystinharnen entwickelt sich manchmal ein auffallender Geruch nach H_2S . Die ausgeschiedene *Cystinmenge* ist in den einzelnen Fällen sehr verschieden. Meist wurden Tagesmengen von etwa 0,3 bis 0,5g gefunden. Ausscheidungen über 1g sind selten; die höchste beobachtete Zahl ist 1,8 g². In einer Reihe von Fällen verschwand die Störung zeitweise oder dauernd. In anderen bleibt die Höhe der Cystinausscheidung jahrelang fast unverändert. Über die Abhängigkeit von der Ernährung s. S. 914.

Infolge des Cystingehaltes ist die Menge des *Nicht-Sulfatschwefels* im Harn erhöht: die Menge des Sulfatschwefels ist in der Regel herabgesetzt; das ist verständlich, da beim Gesunden das Cystin größtenteils bis zur Schwefelsäure oxydiert wird (s. S. 898). LOONEY, BERGLUND und GRAVES haben die Verteilung des Harnschwefels bei einem ihrer Patienten mit der eines normalen Individuums verglichen; aus ihrer Tabelle ergibt sich, daß beim Gesunden der Nicht-Sulfat-S 15,8% des Gesamt-S ausmachte, 5 Stunden nach Aufnahme von 6 Eiern sogar nur 11,8% (!); bei einem Cystinuriker waren die entsprechenden Zahlen 27 und 25,4%. In manchen Fällen der Literatur betrug der Nicht-Sulfat-S bis zu 60% des Gesamt-S. — Mit der Herabsetzung des Sulfatschwefels dürfte es auch zusammenhängen, daß in einigen Fällen über eine Verminderung der *Harnacidität* und über auffällig niedrige Werte für das *Harnammoniak* berichtet wurde³.

Gewöhnlich ist in den Fällen von Cystinurie die Menge des Nicht-Sulfat-S nur so weit gesteigert, als dem ausgeschiedenen Cystin entspricht. Die Höhe des „Nicht-Sulfat-S-*Restes*“ stimmt dann völlig mit der vom normalen Menschen ausgeschiedenen Menge von Nicht-Sulfat-S überein. In manchen Fällen scheint jedoch die Steigerung des Nicht-Sulfat-S beträchtlicher zu sein, als dem Cystingehalt entspricht, so daß der „Rest“ größer ist als der Nicht-Sulfat-S beim Gesunden; so in dem Falle von THIELE⁴ und in dem von WILLIAMS und WOLF¹. Insbesondere scheint eine solche Vermehrung des „Restes“ manchmal auch nach Zurückgehen der Cystinausscheidung noch weiter zu bestehen. So ist wohl die Beobachtung von LEWIS und SIMON zu deuten, daß der Harn nach dem Verschwinden des Cystins noch eine starke Bildung von H_2S erkennen ließ.

¹ NEUBERG, C. u. P. MAYER: Hoppe-Seylers Z. **44**, 472 (1905). — FISCHER, E. u. SUZUKI: Ebenda **45**, 405 (1905). — NEUBERG, C.: Zitiert S. 906. — GORTNER, R. A. u. W. F. HOFFMANN: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **23**, 691 (1926).

² MAGNUS-LEVY, A.: Zitiert auf S. 907.

³ ALSBERG u. FOLIN: Amer. J. Physiol. **14**, 54 (1905). — WOLF, CH. L. u. PH. A. SHAFER: J. of biol. Chem. **4**, 439 (1908).

⁴ THIELE: J. of Physiol. **36**, 68 (1907/08). — WILLIAMS u. WOLF: J. of Biol. Chem. **6**, 337 (1909).

Vor allem aber wurden solche Feststellungen bei Cystinurikern gemacht, denen *Alkali* gegeben wurde. KLEMPERER und JACOBY¹ haben in einem Falle gefunden, daß nach Gaben von Na-bicarbonic, das Cystinsediment verschwand. Daß bei alkalischer Harnreaktion das Cystin nicht mehr ausfällt, wäre nicht weiter verwunderlich². Cystinbestimmungen nach der GASKELLschen Methode zeigten aber, daß auch die Menge des gelösten Cystins abgesunken war. Dieser Befund ist von KONDO¹ bestätigt worden; ferner von ROSENFELD¹, der dabei die wichtige Beobachtung machte, daß der Nicht-Sulfat-S trotz fast völligen Verschwindens des Cystins erhöht blieb. LOONEY, BERGLUND und GRAVES¹ haben mit ihrem colorimetrischen Verfahren, das naturgemäß auch das gelöste Cystin erfaßt, ebenfalls eine Abnahme des Cystins durch Alkaligaben festgestellt, bei Gleichbleiben des Nicht-Sulfat-S. Sie fanden folgende Durchschnittswerte:

	Gesamt-S	sulfat-S	Nicht-Sulfatschwefel		
			im ganzen	Cystin-S	Rest
Vor Alkalidarreichung	350	199	157	146	11
Nach 8 tägiger Gabe von täglich 15 bis 20 g Na bic.	278	122	157	44	113

Bei der Verminderung der Cystinausscheidung durch Alkali kommt demnach an Stelle des Cystins eine andere bisher noch nicht bekannte, zum Nicht-Sulfat-S gehörige Substanz zur Ausscheidung. Weitere Beobachtungen müssen die Natur dieser Substanz, die vielleicht auch im normalen S-Stoffwechsel eine Rolle spielt, aufklären.

Daß der Nicht-Sulfat-S des Harns durch Alkaligaben beeinflußt wird, ist schon vor langer Zeit von TANIGUTI³ angegeben worden (mäßige Zunahme). LOONEY, BERGLUND und GRAVES machten die Beobachtung, daß auch Atophan die Menge des Cystins herabsetzt (auch die der übrigen Aminosäuren und des Gesamtschwefels).

Abgesehen von dem Cystingehalt und den davon abhängigen Veränderungen in der Verteilung des Harnschwefels kann sich der Urin der Cystinuriker völlig normal verhalten. In nicht wenigen Fällen werden aber auch noch andere abnorme Substanzen gefunden. Daß gelegentlich andere, zum Nicht-Sulfatschwefel zu rechnende Stoffe vorkommen, wurde soeben erwähnt. SPIEGEL⁴ hat in einem Falle *Thiosulfat* und einen spezifisch stechenden Riechstoff gefunden. Die gelegentlich beobachtete Entwicklung von *Schwefelwasserstoff* im cystinurischen Harn ist auf bakterielle Zersetzung zurückzuführen⁵.

UDRANSZKY und BAUMANN haben zuerst in einem Falle von Cystinurie die beiden *Diamine* Cadaverin und Putrescin im Urin nachgewiesen. Aus dem Tagesurin konnten sie 0,2 bis 0,4 g der Benzoylprodukte dieser Basen isolieren. Die Diaminausscheidung dieses Patienten konnte durch Jahre hindurch wiederholt festgestellt werden (zeitweise nur Putrescin). Ähnliche Befunde wurden später in anderen Fällen von Cystinurie erhoben: so von STADTHAGEN und BRIEGER.

¹ KLEMPERER u. JACOBY: Ther. Gegenw. **55**, 101 (1914). — KONDO: Zitiert auf S. 907. — ROSENFELD, G.: Berl. klin. Wschr. **40**, 957 (1917). — LOONEY, BERGLUND u. GRAVES: Zitiert auf S. 907.

² So hat SMILLIE [Arch. int. Med. **16**, 503 (1915)] die Vermutung ausgesprochen, daß das Cystin nach Alkalidarreichung nicht wirklich verschwinde, sondern nur in Lösung geht.

³ TANIGUTI: Virchows Arch. **117**, 581 (1889).

⁴ SPIEGEL, L.: Virchows Arch. **160**, 364 (1901).

⁵ UMBER u. M. BÜRGER: Dtsch. med. Wschr. **39**, 2337 (1913).

CAMMIDGE und GARROD u. a.¹ MAGNUS-LEVY¹ fand in seinem Falle Cadaverin in den Faeces, vermifste es aber im Urin. — Meist trat die Diaminausscheidung nur zeitweise auf. In der Mehrzahl der Fälle wurde Diaminausscheidung vermifst, was aber ein vorübergehendes Auftreten natürlich nicht ausschließt. Bei dem Patienten von LÖWY und NEUBERG², der spontan keine Diamine ausschied, bewirkte die Zufuhr von Lysin Ausscheidung von Cadaverin, Zufuhr von Arginin die von Putrescin. Gegenüber diesem positiven Ergebnis fällt das negative in dem Falle von HELE, GARROD und HURTLEY kaum ins Gewicht. Daß die beiden Diamine, wo sie vorhanden waren, aus Arginin und Lysin entstanden sind, kann nicht zweifelhaft sein (s. auch S. 837 u. 890).

In einigen Fällen von Cystinurie wurde auch die Ausscheidung beträchtlicher Mengen von Aminosäuren beobachtet³. MOREIGNE, PICCINI und CONTI fanden im Urin tyrosinartige Krystalle; PERCIVAL Leucin und Tyrosin. E. FISCHER und SUZUKI haben in einem Cystinstein Tyrosin nachgewiesen (s. S. 908); ABDERHALDEN und SCHITTENHELM konnten aus dem Harn eines Falles Leucin und Tyrosin darstellen und durch Analyse identifizieren. HURTLEY und GARROD isolierten das Benzoylprodukt einer Substanz, die vielleicht als ein Tryptophanderivat aufzufassen ist. ACKERMANN und KUTSCHER haben aus 80l Cystinurikerharn 2,6g Lysinmonochlorid isoliert; F. A. HOPPE-SEYLER⁵ Arginin. — In dem oben erwähnten Fall von LOEWY und NEUBERG konnten zwar in dem Harn keine Aminosäuren (auch keine Diamine) nachgewiesen werden; *ingegebene Aminosäuren traten aber zu einem größeren oder kleineren Teil in den Harn über*, z. B. Tyrosin, Asparaginsäure, Glykokoll. Auf Grund dieser Beobachtungen haben LOEWY und NEUBERG einer „erweiterten Auffassung“ der Cystinurie das Wort geredet. Sie sei nicht als eine umschriebene Störung des Cystinstoffwechsels aufzufassen, sondern grundsätzlich als eine *allgemeine Störung des Aminosäurenstoffwechsels*. Diese Störung könne verschiedenen *Grade* erreichen:

Der 1. Grad der Störung sei dadurch gekennzeichnet, daß im Harn *nur Cystin* sich findet; andere Aminosäuren und Diamine fehlen; auch dann, wenn man Aminosäuren resp. Diaminosäuren per os zuführt. Man könnte diese Fälle als solche „reiner Cystinurie“ bezeichnen (Fälle von SIMON⁴, ALSBERG und FOLIN⁴).

Beim 2. Grad wird gewöhnlich ebenfalls nur Cystin ausgeschieden. Führt man aber Aminosäuren zu, so treten sie zu einem erheblichen Teil in den Harn über. Gibt man Lysin oder Arginin, so können die ihnen entsprechenden Diamine Cadaverin resp. Putrescin im Harn erscheinen. Diese Gruppe, die bisher nur durch den vereinzelt Fall von LOEWY und NEUBERG vertreten wird⁵, könnte man als „Cystinurie mit latenter Aminacidurie und Diaminurie“ bezeichnen.

¹ UDRANSZKY u. BAUMANN: Hoppe-Seylers Z. **13**, 562 (1889). — STADTHAGEN, M. u. L. BRIEGER: Berl. klin. Wschr. **26**, 344 (1889). — COHN, J.: Ebenda **36**, 503 (1899). — SIMON, Ch. E.: Amer. J. med. Sci. **119**, 39 (1900); **123**, 838 (1902). — CAMMIDGE u. A. E. GARROD: J. of Path. **6**, 327 (1900). — GARROD, A. E.: J. of Physiol. **34**, 217 (1906). — SCHOLLBERG u. GARROD: Lancet **1901**, **24**. Aug. — RIEGLER: Zbl. inn. Med. **1904**, 1078. — BÖDTKER: Hoppe-Seylers Z. **45**, 393 (1905). — MARRIOTT u. WOLF: Amer. J. of med. **131**, 197 (1906). MAGNUS-LEVY, A.: Biochem. Z. **156**, 150 (1925).

² LOEWY u. NEUBERG: Hoppe-Seylers Z. **43**, 338 (1904). — Biochem. Z. **2**, 43 (1905). GARROD u. HURTEY: J. of Physiol. **34**, 217 (1906).

³ PICCINI u. CONTI: Sperimentale **45**, 350 (1891). — MOREIGNE: Arch. de med. exp. d'anat. path. **11**, 254 (1899). — CONTI u. MOREIGNE: Amer. J. med. Sci. **119**, 48 (1900). — FISCHER, E. u. U. SUZUKI: Hoppe-Seylers Z. **45**, 405 (1905). — ABDERHALDEN, E. u. SCHITTENHELM: Ebenda **45**, 468 (1905). — HURTLEY u. A. E. GARROD: J. of Physiol. **34**, 217 (1906). Siehe jedoch A. ELLINGER u. RIESSER: Hoppe-Seylers Z. **62**, 271 (1909). — ACKERMANN u. KUTSCHER: Z. Biol. **57**, 355 (1911/12). — Dtsch. med. Wschr. **49**, 2297 (1923). — HOPPE-SEYLER, F. A.: Dtsch. Arch. klin. Med. **154**, 97 (1927).

⁴ SIMON: Hoppe-Seylers Z. **45**, 357 (1905). ALSBERG u. FOLIN: Zitiert auf S. 908.

⁵ Vgl. auch HELE: J. of Physiol. **39**, 52 (1909).

3. Grad. Im Urin finden sich schon bei gewöhnlicher Kost neben Cystin auch Aminosäuren oder Diamine: „Cystinurie mit spontaner Aminacidurie resp. Diaminurie“.

So einfach und übersichtlich diese Gruppierung ist, so scheint sie doch nicht auszureichen. Der Grad der Störung des Cystinstoffwechsels muß jedenfalls beim Auftreten von Aminosäuren oder Diaminen nicht stärker sein als ohne dieses. LEWIS und SIMON¹ haben in einem Falle, in dem das Cystin aus dem Harn verschwunden war, noch Cadaverin gefunden. In einem Falle von WOLF und SHAFFER¹ schwand nach einer Operation das Cystin, die Werte für den „Stickstoffrest“ blieben noch erhöht (s. unten). LOEWY und NEUBERG haben in einem Falle, in dem die spontane Cystinausscheidung aufgehört hatte, diese selbst durch reichliche Cystinzufuhr nicht mehr hervorrufen können: verabreichtes Tyrosin ging jedoch in den Harn über. Solche Fälle lassen sich in das ursprüngliche LOEWY-NEBERGSCHE Schema nicht einordnen. WOLF und SHAFFER sind der Meinung, daß bei der Cystinurie wahrscheinlich niemals lediglich der Cystinkomplex des Eiweißes von der Störung betroffen ist. Sie stützen diese Ansicht darauf, daß in ihrem Falle — und auch in dem von ALSBERG und FOLIN², obwohl außer Cystin keine Aminosäuren oder Diamine aus dem Harn isoliert werden konnten, der Wert für den nicht bestimmten „Stickstoffrest“ (d. i. der Gesamt-N nach Abzug von Harnstoff-N, Ammoniak-N, Kreatinin-N, Kreatin-N und Harnsäure-N) beträchtlich höher war als bei Normalen. Die Erhöhung war zu beträchtlich, als daß sie auf den Cystingehalt allein hätte zurückgeführt werden können. Die folgende Tabelle enthält Durchschnittswerte:

	Ges.-N g	Stickstoff-Rest g	Ges.-S	Neutral-S
<i>Eiweißreiche Kost:</i>				
Pat. v. WOLF u. SHAFFER . .	14,6	1,8 = 12,4%	1,24	0,449 = 37%
Pat. v. FOLIN u. ALSBERG . .	14,8	1,6 = 10,6%	1,17	0,328 = 27,6%
Normalwerte (FOLIN). . . .	16,0	0,6 = 3,75%	1,32	0,10 = 7,3%
<i>Eiweißarme Kost:</i>				
Pat. v. WOLF u. SHAFFER . .	3,53	0,58 = 16,4%	0,318	0,195 = 61%
Pat. v. FOLIN u. ALSBERG . .	4,62	0,86 = 18,6%	0,344	0,192 = 56%
Pat. v. FOLIN u. ALSBERG . .	5,19	0,69 = 13,3%	0,388	0,226 = 58,5%
Normalwerte (FOLIN). . . .	4,35	0,42 = 9,7%	0,300	0,070 = 23,2%
Normalwerte (SHAFFER) . . .	4,37	0,40 = 9,2%	0,435	0,111 = 26,2%

Auf der anderen Seite vertreten ALSBERG und FOLIN, sowie LOONEY, BERGLUND und GRAVES den Standpunkt, daß es sich bei der Cystinurie lediglich um eine *Störung des Cystinstoffwechsels* handle. Sie führen an, daß in den zahlreichen von ihnen untersuchten Fällen keine Erhöhung des Harn-Amino-N gegenüber der Norm nachweisbar war: auch im Blut fanden sie normale Werte für den Amino-N. Doch kann das Auftreten von Aminosäuren und Diaminen in einer ganzen Zahl von Fällen nicht bezweifelt werden.

Das Blut der Cystinkranken scheint bisher auf das Vorkommen von freiem Cystin noch nicht untersucht worden zu sein. Im *Schweiß* der Patienten wurde es von DEWAR und GAMGEE² aufgefunden: sie geben an, daß Silbergeld in den Taschen ihrer Patienten sich infolge Bildung von Schwefelsilber schwarz färbte.

Die Cystinurie ist ähnlich wie die Alkaptomurie und der Albinismus eine *familiar* auftretende Anomalie. Sie wird deshalb von GARROD ebenfalls unter die

¹ SIMON: Zitiert auf S. 910. — WOLF u. SHAFFER: Zitiert auf S. 908.

² DEWAR u. GAMGEE: J. of Anat. a. Physiol. 5, 142 (1871).

„Mißbildungen des Stoffwechsels“ eingereicht. Oft sind mehrere Geschwister betroffen. Häufiger als bei der Alkaptonurie wird die Störung auf die direkten Nachkommen vererbt. Der Vererbungstypus ist der eines dominanten Merkmals. In einem Falle von COHN¹ zeigten sämtliche 6 Kinder einer cystinurischen Mutter die Anomalie. Bei den Patienten LOONEYS und seiner Mitarbeiter handelte es sich um drei Schwestern und deren zwei Söhne. Weitere Beispiele s. G. ROSENFELD²).

In der Mehrzahl der Fälle zeigen die mit der Anomalie behafteten weiter keinerlei *Krankheitszeichen*. Trotzdem ist der Zustand keineswegs harmlos. In einem erheblichen Bruchteil der Fälle kommt es früher oder später zur Bildung von *Harnsteinen* im Nierenbecken oder in der Blase, die dann zu den entsprechenden Folgeerscheinungen führen (Schmerzen, Koliken, Hämaturie, Pyelitis, Cystitis, Hydronephrose usw.). Solche Steinbeschwerden führen oft erst zur Erkennung der Anomalie des Stoffwechsels. Untersucht man dann die Blutsverwandten, so entdeckt man nicht selten weitere Fälle. Häufig sind mehrere Steine vorhanden: sie sind meist klein, können aber auch eine sehr bedeutende Größe erreichen. — In manchen Fällen von Cystinurie wurden hartnäckige Formen von *Rheumatismus* beobachtet³. — Ganz selten scheint die Stoffwechselstörung *als solche* das Leben zu bedrohen. KAUFMANN und ABDERHALDEN⁴ haben den Fall eines 21½ Monate alten Knaben mitgeteilt, der unter den Erscheinungen der Inanition zugrunde gegangen war. Bei der Sektion waren die inneren Organe mit weißen Flecken durchsetzt, die sich bei der mikroskopischen Untersuchung als zusammengesetzt aus Cystinkristallen erwiesen. Eine andere Todesursache war nicht zu ermitteln. Zwei Geschwister des Knaben waren vorher schon unter ähnlichen klinischen Erscheinungen zugrunde gegangen. Der Urin der beiden noch lebenden Geschwister enthielt reichliche Mengen von Cystin, ebenso der Urin des Vaters und des Großvaters. — Drei weitere ähnliche Vorkommnisse bei Kleinkindern sind neuerdings von LIGNAC⁵ mitgeteilt worden. In einem derselben wurde im Nierenbecken ein Cystinstein gefunden, so daß offenbar im Leben Cystinurie bestanden hatte. In allen Fällen waren die Kinder körperlich stark zurückgeblieben und unter den Erscheinungen der „Atrophie“ zugrunde gegangen. In einem Fall waren während des Lebens auch Störungen des Kohlehydratstoffwechsels beobachtet worden (Pentosurie?, Lactosurie?). — Warum die Störung in manchen Fällen so bösartig verläuft, ist unbekannt. Vielleicht dann, wenn die Anomalie eine maximale wird. Man hat auch an eine Giftwirkung des Cystins gedacht. In den 3 Fällen LIGNACS waren Veränderungen im Nierenparenchym vorhanden. Länger fortgesetzte intramuskuläre Cystininjektionen bei weißen Mäusen führten zu Cystinablagerungen in Leber, Milz und in der Umgebung der Nierenkapsel; die Nieren zeigten trübe Schwellung. Über Giftwirkungen des Cystins bei Kaninchen s. S. 900.

Behandlung der Cystinurie. Man kann versuchen¹, durch Einschränkung der Eiweißzufuhr die Cystinausscheidung zu vermindern (s. S. 914); vor allem aber durch die von KLEMPERER und JACOBY eingeführte Alkalitherapie (s. S. 909). Auch Atophan kann verwendet werden (s. S. 909). Steinbeschwerden werden wie solche anderer Genese behandelt.

Theorie der Cystindiathese. Die Deutung dieser zunächst recht einfach erscheinenden Stoffwechselstörung begegnet ganz außerordentlichen Schwierigkeiten. Diese sind zu einem Teile darin begründet, daß in der Mehrzahl der untersuchten

¹ COHN: Berl. klin. Wschr. **36**, 503 (1899).

² ROSENFELD, G.: Zitiert auf S. 906.

³ EBSTEIN, J. W.: Dtsch. Arch. klin. Med. **23**, 138 (1878).

⁴ KAUFMANN, E.: Lehrb. d. spez. path. Anat., 7. u. 8. Aufl., **2**, 1107 (1922). — ABDERHALDEN, E.: Hoppe-Seylers Z. **38**, 557 (1903).

⁵ LIGNAC, G. O. E.: Münch. med. Wschr. **71**, 1016 (1924). — Dtsch. Arch. klin. Med. **145**, 139 (1924). — Krkh.-forschg **2**, 43 (1925).

Fälle die Cystinbestimmungen wenig verlässlich sind. Das Cystin wurde meist nicht als solches bestimmt, sondern die Steigerung des Nicht-Sulfat-S wurde auf Cystin bezogen, was nicht zulässig ist. Die Hauptschwierigkeit liegt aber darin, daß die einzelnen Fälle in verschiedener Beziehung voneinander abweichen, oft ein geradezu gegensätzliches Verhalten zeigen; ferner in den ganz paradoxen Wirkungen der Zufuhr von Eiweiß, Cystin und anderen Aminosäuren.

UDRÁNSZKY und BAUMANN¹ hatten die Bildung von Diaminen im Darm durch spezifische Bakterien als die primäre Störung bei der Cystinurie angesehen. Die Diamine sollten nach ihrer Resorption mit intermediär gebildetem Cystin eine Verbindung eingehen (BRIEGER) und es so vor der weiteren Verbrennung schützen. Ganz ähnlich wie eingegebene Benzoesäure das gebundene Glykokoll. Im Harn sollte dann die Verbindung wieder zerfallen. Nach BAUMANN war also die Cystinurie zu den Infektionskrankheiten zu rechnen; er versuchte sogar die Übertragung auf andere Personen. Die Hauptstütze für die Anschauung war der Befund der Diamine im Harn und in den Faeces in den Fällen von BAUMANN und von BRIEGER-STADTHAGEN. Die Deutung hat sich aber nicht als haltbar erwiesen. Denn in der Mehrzahl der Fälle wurden die Diamine vermißt, zeigten jedenfalls keinen Parallelismus zur Menge des Cystins. Umgekehrt wurde Diaminbildung im Darm auch bei Infektionen mit Choleravibrionen und mit FINKLER-PRIORSchen Bacillen sowie bei Malaria gefunden², ohne Ausscheidung von Cystin im Harn. BAUMANN und UDRÁNSZKY selbst haben auch durch Verfütterung von Diaminen an Hunde keine Cystinausscheidung herbeiführen können. Versuche, durch Verabreichung von darmdesinfizierenden Mitteln, wie Salol (MESTER) und Resorcin (BÖDTKER), die Cystinausscheidung zu beeinflussen, waren ergebnislos.

Die primäre Störung liegt also zweifellos nicht im Darm, sondern im intermediären Stoffwechsel des Eiweißes resp. seiner Bausteine, besonders des Cystins.

Daß beim Cystinuriker die Verwertung des Cystins beim Aufbau des Eiweißes gestört ist, hat man deshalb abgelehnt, weil sich sonst bei der Unentbehrlichkeit dieser Aminosäure schwere Ernährungsstörungen ergeben müßten. Dieses Argument erscheint jedoch nicht zwingend; denn in seltenen Fällen kommen tatsächlich schwere Allgemeinstörungen vor (s. S. 912), und in der Mehrzahl der Fälle dürfte die Störung keine quantitative sein. Jedenfalls findet man keine Störungen an denjenigen Geweben, die besonders viel Cystin zu ihrem Aufbau benötigen (Haut, Haare, Nägel). ABDERHALDEN³ hat nachgewiesen, daß die Eiweißkörper bei der tödlichen Cystindiathese Cystin enthalten.

Man hat ferner an eine Störung der Taurocholsäurebildung aus Cystin gedacht⁴. Eine solche Störung scheint aber nicht vorzuliegen. WOLF und SHAFFER⁵ hatten Gelegenheit, bei einem Cystinpatienten mit Gallenfistel die Galle zu untersuchen, und fanden in ihr ein der Norm entsprechendes Verhältnis von N : S; und EPPINGER⁶ konnte in der Leichengalle eines Cystinurikers eine S-haltige Gallensäure, offenbar Taurocholsäure, in einer etwa physiologischen Menge feststellen. M. ALTMANN⁷ hat im Duodenalinhalt eines Falles so viel S gefunden, wie einem

¹ UDRÁNSZKY u. BAUMANN: Hoppe-Seylers Z. **13**, 583 (1889); **15**, 77 (1891).

² ROOS, E.: Berl. klin. Wschr. **30**, 354 (1893) — Hoppe-Seylers Z. **16**, 192 (1891).

³ ABDERHALDEN, E.: Hoppe-Seylers Z. **38**, 557 (1903).

⁴ Die Größe der Cystinausscheidung ist in manchen Fällen so bedeutend, daß sie durch eine Störung der Taurocholsäurebildung kaum erklärt werden kann. Ferner müßte man, wenn die Störung der Taurocholsäurebildung die Grundlage der Cystinurie wäre, eine Herabsetzung des Nicht-Sulfat-S-Restes erwarten, die aber nicht vorliegt.

⁵ WOLF, C. G. L. u. P. A. SHAFFER: J. of Biol. Chem. **4**, 439 (1908). — EPPINGER, H.: Arch. f. exper. Path. **97**, 51 (1923). — ALTMANN, M.: Klin. Wschr. **6**, 854 (1927). — SIMON, CH. E. u. D. G. CAMPBELL: Hofmeisters Beitr. **5**, 401 (1904)).

Taurocholsäuregehalt der Galle von 8,9% (der Trockensubstanz) entsprechen würde, was etwa der Norm gleichkäme. Die Isolierung der Taurocholsäure gelang nicht. — SIMON und CAMPBELL¹ haben bei einem Cystinuriker den Versuch gemacht, durch Cholsäureeigabe die Taurocholsäurebildung zu steigern und damit die Cystinausscheidung zu verringern. Das Resultat war negativ. Doch wurde das Cystin nur nach der Menge des Neutralschwefels geschätzt.

Es bleibt also die Annahme, daß die *Verbrennung des Cystins* (auf dem Sulfat-Weg, s. S. 898) gestört ist; und da in manchen Fällen auch andere Aminosäuren und Diamine im Harn erscheinen, so ergäbe sich die einfache Vorstellung, daß es sich bei der Cystinurie um eine *Abbaustörung der Aminosäuren* handelt, die aus irgendwelchen Gründen sich in erster Linie beim Cystin geltend macht. Da als erster Schritt des Aminosäurenabbaues im allgemeinen die oxydative NH_2 -Abspaltung anzusehen ist, so würde es sich also um eine *Störung der Desaminierung* handeln, die jedoch nicht quantitativ wäre. Infolge dieser Störung würde ein Teil des Cystins unverbrannt ausgeschieden, in manchen Fällen auch andere Aminosäuren; Diaminosäuren (Lysin) könnten entweder als solche ausgeschieden werden oder in Form ihrer Decarboxylierungsprodukte (Diamine).

Unklar bliebe, warum eine solche Störung der Desaminierung hier in erster Linie oder auch allein gerade das Cystin betrifft. Das könnte seinen Grund in der besonders lockeren Bindung dieser Aminosäure im Proteinmolekül haben oder in ihren besonderen chemischen oder physikalischen Eigenschaften (Schwerlöslichkeit). Daß verschiedene Aminosäuren verschieden leicht desaminiert werden, geht auch aus manchen anderen Beobachtungen hervor. Daß etwa eine primäre Störung in der Abspaltung des Schwefels vorliegt, ist nicht wahrscheinlich; denn nach dem weiter oben Ausgeführten kann man annehmen, daß beim Abbau des Cystins die Abspaltung des N der des S vorausgeht, und ferner wäre dann die Mitbeteiligung der anderen Aminosäuren nicht zu verstehen.

Im ganzen erschiene die angeführte Deutung der Cystinurie als einer teilweisen Hemmung des Desaminierungsvorganges einfach und befriedigend, wenn nicht die Untersuchungen über die Wirkung von Eiweiß- und Aminosäurezufuhr auf die Cystinausscheidung zeigen würden, daß die Sachlage eine sehr verwickelte sein muß.

Einfluß der Eiweißzufuhr: Eine Reihe von Untersuchern konnte keine Abhängigkeit der Cystinausscheidung von dem Eiweißgehalt der Nahrung feststellen; sie haben deshalb die Cystinurie als eine reine Störung des *endogenen Stoffwechsels* aufgefaßt². Aus den Zahlen von ABDERHALDEN und SCHITTENHELM³ geht hervor, daß bei höherer N-Ausscheidung weniger Cystin ausgeschieden wurde. CANTANI hat zur Verminderung der Cystinausscheidung geradezu eine Fleischdiät vorgeschrieben. Demgegenüber haben fast alle neueren Untersuchungen bei proteinreicher Kost eine Vermehrung der Cystinausscheidung ergeben⁴. So fanden ALSBERG und FOLIN bei eiweißreicher Kost (19gN) viel mehr Cystin als bei Kohlehydratkost (1gN); ebenso WOLF und SHAFFER. Aber die genannten Autoren haben das Cystin nicht direkt bestimmt, sondern aus der Menge des Nicht Sulfat-S berechnet. Mit einer direkten Methode arbeitend, haben

¹ Zitiert auf S. 913.

² LEO: Z. klin. Med. **16**, 325 (1889). — MESTER: Hoppe-Seylers Z. **14**, 109 (1890). — GARCIA: Ebenda **17**, 586 (1893). — BÖDTKER: Ebenda **45**, 393 (1905). — THIELE: J. of Physiol. **36**, 68 (1907/08).

³ ABDERHALDEN u. SCHITTENHELM: Zitiert auf S. 910.

⁴ ALSBERG u. FOLIN: Zitiert auf S. 908. — WOLF u. SHAFFER: Zitiert auf S. 913. — KLEMPERER u. JACOBY: Zitiert auf S. 909. — KONDO: Zitiert auf S. 909. — UMBER u. BÜRGER: Dtsch. med. Wschr. **39**, 2337 (1913). — MAGNUS-LEVY: Zitiert auf S. 907. — LOONEY, BERGLUND u. GRAVES: Zitiert auf S. 907.

KLEMPERER und JACOBY ebenfalls eine Abhängigkeit von der Eiweißzufuhr konstatiert. Bei eiweißreicher Kost schied ihr Patient 0,34 — 0,72 g Cystin aus, bei eiweißfreier Ernährung nur 0,05 — 0,07 g. Ebenso fand KONDO bei reichlicher Eiweißzufuhr (Harn-N 14,1 g) 0,459 g Cystin, bei eiweißarmerer Kost (Harn-N 9,66 g) nur 0,350 g. UMBER und BÜRGER konnten bei einem Patienten durch Beschränkung der Eiweißzufuhr die Cystinausscheidung völlig zum Verschwinden bringen. MAGNUS-LEVY fand bei eiweißarmer Diät (5,3 g N) den niedrigsten Cystinwert im Harn, 0,25 g; bei reichlicher Eiweißzufuhr (22 — 25 g N) dagegen 0,35 — 0,52 g Cystin (in 48 Stunden); die Cystinausscheidung änderte sich also gleichsinnig mit der Höhe des Eiweißumsatzes, ohne mit ihr parallel zu gehen. — Endlich haben LOONEY, BERGLUND und GRAVES mit der colorimetrischen Methode die Abhängigkeit der Cystinausscheidung von der Proteinzufuhr bestätigt. Sie konnten diese Wirkung auch bei Untersuchung in 2stündigen Perioden nachweisen: Zulage von Eiern bewirkte eine deutliche Cystinzunahme, die am Ende der 4. Stunde ihr Maximum erreichte und nach 8 Stunden wieder zur Norm abgefallen war. Die Zunahme war beträchtlicher als die des Aminosäuren-N. (Der Quotient Cystin-N: Amino-N stieg von 22,0 auf 31,4.)

Danach wäre also eine Bildung aus *Nahrungseiweiß* anzunehmen. Man kann auch daran denken, daß die nach Eiweißgaben erhöhte Acidität des Harns die Cystinausscheidung beeinflußt (s. S. 909 Alkaliwirkung).

Daß das Harneystin zum Teil auch *endogenen* Ursprungs ist, ergibt sich daraus, daß bei länger durchgeführter fast eiweißfreier Kost das Cystin aus dem Harn in der Regel nicht verschwindet (ALSBERG und FOLIN, KLEMPERER und JACOBY¹). Ferner folgt es aus der Beobachtung von MAGNUS-LEVY², daß bei Steigerung des Eiweißzerfalls durch einen fieberhaften Infekt die Cystinmenge beträchtlich höher war als sonst, trotz niedriger Eiweißzufuhr. Es wäre unmöglich, die während des Infektes ausgeschiedene Menge von 1,6 — 1,8 g Cystin allein auf Rechnung des Nahrungseiweißes zu setzen; dieses könnte höchstens 0,5 — 1,0 g geliefert haben. Zur Zeit des Infektes erwies sich die ausgeschiedene Cystinmenge auch im Verhältnis zum umgesetzten N als gesteigert: (Quotient S : N) $\times$ 100 = 1,95 gegen 0,54 in der fieberfreien Periode. Das kann daran liegen, daß das Körpereiwweiß mehr freies Cystin liefert als das Nahrungseiweiß, oder auch an einer Steigerung der Stoffwechselstörung (MAGNUS-LEVY).

In einem schwer verständlichen Gegensatz zu der Beeinflußbarkeit der Cystinausscheidung durch Zufuhr von Eiweiß stehen die Ergebnisse der *Verabreichung von Cystin*. Man sollte glauben, daß Zufuhr von freiem Cystin erst recht die ausgeschiedene Cystinmenge vermehrt. In Wirklichkeit haben fast alle Versuche, in denen bis zu 10 g Cystin per os gereicht wurde, negative Ergebnisse gehabt: Das gegebene Cystin wurde wie von Gesunden *vollständig zu Sulfat verbrannt*. Derartige Versuche wurden ausgeführt von ALSBERG und FOLIN, HELE, THIELE, WOLF und SHAFFER, SMILLIE, MAGNUS-LEVY, LOONEY und Mitarbeitern. Zufuhr von Cystein (WOLF und SHAFFER) ergab dasselbe Resultat. Subcutan gegebenes Cystin oder Cystein ging allerdings zu einem gewissen Teil in den Harn über, doch fehlen hier Vergleiche mit Gesunden.

Dieses entgegengesetzte Verhalten von Eiweiß- und Cystinzufuhr hat den Schluß nahegelegt, daß der Cystinkomplex des zugeführten Proteins gar nicht völlig als freies Cystin zur Resorption kommt (ALSBERG und FOLIN, SHAFFER und WOLF). ALSBERG und FOLIN² nehmen an: Derjenige Teil des Nahrungscystins, der in freiem Zustand zur Resorption kommt, wird zu Schwefelsäure oxydiert.

¹ Zitiert auf S. 908 u. 909.

² MAGNUS-LEVY, A.: Zitiert auf S. 907.

³ ALSBERG u. FOLIN: Zitiert auf S. 908.

derjenige, der in größeren Komplexen resorbiert wird, und der, welcher sich aus den Geweben ableitet, wird vom Cystinuriker als Cystin ausgeschieden. — Derartige Vorstellungen entsprechen allerdings wenig den Anschauungen, die man sich auf Grund anderer Erfahrungen über die Vollständigkeit der Hydrolyse im Darm gebildet hat (s. oben S. 710).

LOEWY und NEUBERG¹ hatten in ihrem Falle bei Zufuhr von Cystin ein entgegengesetztes Resultat: Nach Eingabe von 5 g aus Eiweiß dargestellten Cystins („Proteincystin“) stieg die Cystinausscheidung, die am Vortage 0,388 g betragen hatte, innerhalb der folgenden 3 Tage auf im ganzen 7,04 g an, was einer *quantitativen Wiederausscheidung* des gegebenen Cystins entspricht. In keinem anderen Falle ist eine gleiche Beobachtung gemacht worden. Nur WILLIAMS und WOLF² haben bei ihrem Patienten einen *teilweisen Übertritt* gegebenen Cystins in den Harn gesehen: nach 5 g Cystin Steigerung an den beiden folgenden Tagen um etwa 1,2 g. Ferner scheint in dem Falle von GROSS³ *Cystein-Darreichung* zu einer Vermehrung des Harncystins geführt zu haben (nicht aber Darreichung von Cystin).

Noch rätselhafter und verwickelter wird das ganze aber dadurch, daß im Falle von LOEWY und NEUBERG nach Eingabe von 3,52 g „Steincystin“ (aus dem Harnstein eines anderen Patienten) die Cystinausscheidung *nicht* zunahm; es trat vielmehr ein Anstieg der Schwefelsäure ein, daneben auch eine solche des Nicht-Sulfat-Schwefels (Auftreten von Thiosulfat). Ganz abgesehen davon, daß die Existenz eines besonderen „Steincystins“ mindestens in hohem Maße problematisch ist, ist es gar nicht zu verstehen, warum ein Cystinuriker gerade das Cystin, das ein anderer Cystinpatient unangegriffen ausgeschieden hat, leichter verbrennen soll als Cystin aus Eiweiß. — Der Einfluß von Eiweißzulagen auf die Cystinausscheidung ist in dem merkwürdigen Fall von LOEWY und NEUBERG nicht bekannt.

Ähnliche Schwierigkeiten bieten sich dem Verständnis der alimentären Wirkung der *Zufuhr von anderen Aminosäuren* in dem Falle von LOEWY und NEUBERG. Dieser Patient, der spontan weder Aminosäuren noch Diamine im Harn ausschied, ließ nach Zufuhr von freien Aminosäuren diese größtenteils in den Harn übertreten: so von 6,2 g Tyrosin 5 g (= 77%); von 5 g Asparaginsäure 3,4 g (= 68%); von 5 g Glykokoll 0,99 (= 20%); nach Zufuhr von Lysin schied er dieses in decarboxylierter Form als Cadaverin wieder aus, ebenso Arginin als Putrescin. Auch wenn ein Gemisch von freien Aminosäuren gegeben wurde (abiiuretes pankreatisches Verdauungsgemisch aus 105 g Fibrin), so konnten Aminosäuren (Tyrosin, Tryptophan, Glykokoll) im Harn nachgewiesen werden. Gegenwart von Histidin wurde wahrscheinlich gemacht; Cystin war nicht vermehrt. Wurden die Aminosäuren nicht in freiem Zustande zugeführt, so war das Verhalten ein anderes: Glykokoll in Form seines Dipeptides (Glycylglycin) verabreicht, wurde besser verwertet; es kamen nur 10% zur Ausscheidung. Nach Zufuhr des Polypeptides Glutokyrin endlich erschienen weder Aminosäuren noch Diamine im Harn. (Versuche mit reichlicher Eiweißzulage sind in dem Falle anscheinend nicht ausgeführt worden). — In diesem Falle verhielten sich also die übrigen Bausteine grundsätzlich ebenso wie das Proteincystin: in freiem Zustand zugeführt wurden sie wieder ausgeschieden: in Peptidbindung beigebracht, wurden sie zerstört. Dieses Verhalten ist aber abweichend von dem Verhalten des Cystinbausteins in den Fällen der anderen Autoren, in denen eingeführtes freies Cystin nicht in den Harn übergang, wohl aber im Proteinmolekül gebundenes. Auch ist es in

¹ LOEWY u. NEUBERG: Zitiert auf S. 910.

² WILLIAMS, H. B. u. CH. G. L. WOLF: J. of biol. Chem. **6**, 337 (1909).

³ GROSS, W.: Sitzgsber. Ges. Morph. u. Physiol. Münch. 1908.

anderen Fällen bisher nicht gelungen, durch Zufuhr freier Bausteige (außer Cystin), deren Übergang in den Harn zu erzielen¹.

Bei aller Gegensätzlichkeit der Versuchsergebnisse an LOEWY-NEUBERGS Patienten einerseits, den übrigen Cystinurikern andererseits besteht doch eine Übereinstimmung darin, daß eingegebene freie Bausteine die Ausscheidung in anderer Weise beeinflussen, als die im Eiweiß oder im Peptid gebundenen. Dementsprechend kommen auch die übrigen Autoren zu derselben Schlußfolgerung wie LOEWY-NEUBERG: daß die Beobachtungen bei der Cystinurie sich kaum mit der Lehre vereinbaren lassen, daß das Nahrungseiweiß im Darm vollständig aufgespalten und in Form seiner freien Bausteine resorbiert werde (s. oben S. 710). Solange aber die widersprechenden Ergebnisse bei den verschiedenen Cystinpatienten nicht aufgeklärt sind, und nicht größere Reihen von solchen Kranken mit modernen Bestimmungsmethoden untersucht sind, wird man bei der Deutung dieser Stoffwechselanomalie und besonders bei Schlußfolgerungen auf den normalen Stoffwechsel größte Zurückhaltung üben müssen. Für das Verständnis der Cystinurie ist es vor allem auch nötig, daß die merkwürdige Wirkung der Alkalizufuhr — Zurückgehen der Cystinausscheidung mit gleichzeitigem Auftreten eines anderen S-haltigen Produktes im Harn — näher erforscht wird.

Mercaptursäurenbildung².

Diese Paarung eingeführter Halogenbenzole mit einem cysteinhaltigen Komplex ist für die Lehre vom intermediären Stoffwechsel deshalb von besonderer Bedeutung, weil sie vielleicht über den Zwischenstoffwechsel des Cystinbausteins Aufschlüsse zu bringen vermag. Sie zeigt, daß im Körper des Hundes Cystein in freier oder in locker gebundener Form zur Verfügung steht und von eingebrachtem Halogenbenzol — nach dessen Oxydation zum Halogenphenol — „abgefangen“ werden kann. Man hat die Mercaptursäurenbildung nicht ohne Grund als „experimentelle Cystinurie“ bezeichnet. Neben der Mercaptursäure enthalten solche Harnе auch eine erhöhte Menge von Esterschwefelsäure und von gepaarter Glykuronsäure.

Die Menge des Gesamt-S ist in solchen Harnen erhöht, was in Zusammenhang mit der erhöhten N-Ausfuhr auf einen gesteigerten Eiweißzerfall schließen läßt. Es ist verständlich, daß die *Verteilung des Schwefels* auf die einzelnen Portionen stark verschoben ist. Die Menge des Nicht-Sulfat-S — zu dem die Mercaptursäure gehört — und der Esterschwefelsäuren ist absolut und prozentisch stark erhöht, die der anorganischen Schwefelsäure vermindert³. Daraus geht hervor, daß der in Form von Mercaptursäure ausgeschiedene S unter gewöhnlichen Bedingungen größtenteils zu Schwefelsäure oxydiert würde.

Daß der Cystin-Cystein-Baustein des Eiweißes die *Muttersubstanz* der Mercaptursäure ist, ergibt sich außer aus der chemischen Struktur auch aus Fütterungsversuchen. Durch Zufuhr von Cystin oder cystinhaltigem Material (Eiweiß) kann die Mercaptursäurebildung gesteigert werden; sie scheint sogar dadurch erst ermöglicht zu werden. THOMAS und seine Mitarbeiter⁴ haben bei einem eiweißfrei

¹ SIMON, CH. E.: Hoppe-Seylers Z. **45**, 357 (1905). — ALSBERG u. FOLIN: Zitiert auf S. 908.

GARROD, A. E. u. W. H. HURLEY: Zitiert auf S. 910. — WOLF u. SHAFFER: Zitiert auf S. 908. — WILLIAMS u. WOLF: Zitiert auf S. 916. — HELE, J. of Physiol. **39**, 52 (1909). — ROSENFELD, G.: Zitiert auf S. 909. — MAGNUS-LEVY: Zitiert auf S. 907.

² Näheres über diese Paarung s. dies. Bd. FROMHERZ: Intermediärer Stoffwechsel der körperfremden Substanzen.

³ MARRIOTT u. WOLF: Biochem. Z. **7**, 213 (1908).

⁴ THOMAS, ZELLER u. STRAZENSKI: Arch. (Anat. u.) Physiol. **1909**, 219; **1910**, 249; **1914**, 213, 585; **1919**, 249. — KAPPHAMMER: Hoppe-Seylers Z. **116**, 302 (1921). — MILDON, J. A., G. J. SHIPLE u. C. P. SHERWIN: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **20**, 46 (1922). — J. of biol. Chem. **59**, 675 (1924). — THOMAS: Die Abbanwege des Organeiweißes. Festschr. Kais. Wilh. Ges. **1921**, 208.

ernährten Hund, nach Brombenzolgabe keine oder nur eine minimale Menge von Mercaptursäure im Harn gefunden (allerdings einen erheblichen Anstieg des Nicht-Sulfat-S, augenscheinlich durch eine andere Substanz). KAPFFHAMMER¹ berichtete über das gleiche Resultat unter den Bedingungen des Eiweißminimums. Führt er aber gleichzeitig Cystin zu, so trat sofort Mercaptursäure auf. MULDOON, SHIPLE und SHERWIN bestätigten diese Ergebnisse und zeigten weiter, daß Zufuhr anderer S-haltiger Substanzen (z. B. Taurin) wirkungslos bleibt. Noch ungeklärt ist das Verhalten des Kaninchens. Nach RHODE² scheidet es bei eiweißfreier Ernährung nach Zufuhr von Brombenzol oder Bromphenol reichlich Esterschwefelsäure aus. Bei gleichzeitiger Eingabe von Cystin ist die Esterschwefelsäureausscheidung geringer. RHODE nimmt an, daß unter diesen Verhältnissen hauptsächlich Bromphenylmercaptursäure ausgeschieden wird, hat jedoch den Nachweis hierfür nicht erbracht. — THOMAS¹ zog aus den Eiweißminimum-Versuchen den Schluß, daß die Mercaptursäure *nur aus exogenem Eiweiß* gebildet werde. Der Cystinkomplex des Eiweißes müsse auf andere Weise abgebaut werden als der des Nahrungseiweißes; aus ihm entstehe augenscheinlich im Körper kein freies Cystin (s. oben S. 737). Ganz zwingend ist dieser Schluß nicht: es könnte so sein, daß der Körper zunächst für bestimmte wichtige Zwecke, z. B. für die Bildung von Taurocholsäure sorgt; steht, wie im Zustand des Eiweißminimums, nur eine sehr beschränkte Menge Cystin zur Verfügung, so wird dieses für den genannten Zweck verwendet, und es bleibt kein Material für die Mercaptursäurebildung. Bei gewöhnlicher Ernährung könnte dagegen Taurocholsäure auch aus Nahrungseiweiß entstehen, und ein so verfügbar gewordener Teil des Organeiweißes zur Mercaptursäurebildung herangezogen werden. Wichtig wäre, wie sich die Taurocholsäurebildung im Eiweißminimum verhält.

HELE³ erhebt folgendes Bedenken: Nach seinen Befunden stehen Zunahme der Mercaptursäure (des Nicht-Sulfat-S) und der Esterschwefelsäure unter verschiedenen Bedingungen — verschiedene Individuen, verschiedene Dosen, verschiedene Ernährung — in einem annähernd konstanten Verhältnis: der Anteil des Nicht-Sulfat-S an der Zunahme der Summe von beiden beträgt rund 60, der der Esterschwefelsäure rund 40%. Auch bei eiweißreicher Kost sah er keine stärkere Zunahme des Nicht-Sulfat-S. Diese Beobachtung bietet eine gewisse Schwierigkeit für die Annahme, daß die Mercaptursäure nur aus Nahrungseiweiß entsteht. Die zugrunde liegenden Versuche leiden aber daran, daß keine direkten Bestimmungen der Mercaptursäure gemacht wurden, sondern nur solche des Nicht-Sulfat-S.

Ein gewisser Gegensatz zwischen der natürlichen Cystindiathese und der Mercaptursäurebildung ist unverkennbar: Der Cystinuriker scheidet in der Regel auch bei sehr eiweißarmer Kost noch Cystin aus; Cystinzufuhr bleibt bei ihm fast immer ohne Einfluß (s. oben S. 915).

Bei fortgesetzter Zufuhr von Halogenbenzol nimmt die Mercaptursäurebildung stark ab: das äußert sich in einem Rückgang der Linksdrehung des Harns, der Menge des Nicht-Sulfat-S und auch des Gesamt-S (GOLDMANN⁴). Man darf daraus schließen, daß der Organismus des Hundes über einen gewissen Vorrat an der Muttersubstanz verfügt, der leicht aufgebraucht wird (zirkulierendes Eiweiß? Glutathion?). Noch stärker vermindert sich nach HELE die Menge der Esterschwefelsäure.

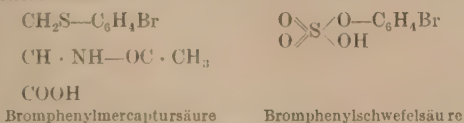
¹ KAPFFHAMMER: Zitiert auf S. 917.

² RHODE: Hoppe-Seylers Z. **124**, 15 (1923).

³ HELE: Biochemic. J. **18**, 586 (1924).

⁴ GOLDMANN: Hoppe-Seylers Z. **9**, 260 (1885). Siehe auch HELE: Zitiert unter 3.

HOPKINS¹ und SHERWIN¹ haben den Gedanken geäußert, die Mercaptursäurebildung könnte als eine *intermediäre Stufe bei der Esterschwefelsäurebildung* zu deuten sein. Während bei anderen Phenolen die Phenol-Cystein-Verbindung weiter zur Esterschwefelsäure oxydiert würde, werde hier die Oxydation durch die Halogensubstitution des Benzolringes gehemmt. Ein Beweis für diese Hypothese liegt nicht vor: sie ist sogar wenig wahrscheinlich. HELE² weist auf die große Verschiedenheit in der chemischen Struktur der Mercaptursäure und der Esterschwefelsäure hin, die eine Umwandlung der ersten in die zweite nicht als einfache Oxydation erscheinen läßt.



Dazu kommt, daß bei eiweißfreier Kost, bei der die Mercaptursäurebildung ausbleibt, sehr wohl Esterschwefelsäure gebildet wird. Endlich soll nach HELE Zufuhr von anorganischem Sulfat die Bildung der Esterschwefelsäure aus Chlorbenzol steigern. Nach HELE handelt es sich danach um zwei ganz verschiedene Vorgänge, die allerdings in einem Gleichgewichtsverhältnisse zu stehen scheinen. Das eingeführte Halogenbenzol werde zu Halogenphenol oxydiert, und dieses unterliege nun 3 verschiedenen Paarungen: 1. mit Cystin zu Mercaptursäure, 2. mit Schwefelsäure, die aus Cystin entstanden ist, zu Esterschwefelsäure, 3. mit Glykuronsäure. Ein (konstanter) Bruchteil werde ferner in freiem Zustand ausgeschieden.

6. Nebenwege der Aminosäuren im Organismus.

Eine ganze Reihe von Nebenwegen, die beim Abbau der Aminosäuren im Körper unter normalen oder pathologischen Bedingungen eingeschlagen werden können, sind in den vorausgehenden Kapiteln schon besprochen worden. So die Bildung von Alkoholsäuren (p-Oxyphenylmilchsäure), Acetylaminosäuren, von Glykokoll, Taurin, Adrenalin, Thyroxin, Kynurensäure, Urocaninsäure, Pigmenten, den verschiedenen der EHRLICHschen Diazoreaktion zugrunde liegenden Substanzen usw.

Im folgenden soll eine Reihe von solchen Nebenwegen näher besprochen werden, nämlich:

- a) Bildung von Alkoholsäuren (Oxysäuren).
- b) Bildung von Aminen, Diaminen und ω -Aminosäuren.
- c) Bildung von Betainen und Cholin.
- d) Kreatin und Kreatinin.
- e) Bildung von Guanidinbasen.
- f) Bildung von Uraminosäuren.
- g) Bildung von Purinkörpern, insbesondere von Harnsäure.
- h) Bildung von Fettsäuren und von Fett.

a) Bildung von Alkoholsäuren. (Oxysäuren.)

Bei der Erörterung des „Hauptweges“ des Aminosäurenabbaues wurde bereits erwähnt, daß Aminosäuren im Organismus unter Umständen in die ihnen entsprechenden α -Alkoholsäuren (α -Oxysäuren) übergehen können, wenn diese auch nicht mehr — wie früher — als obligate Zwischenstufen des physiologischen Stoffwechsels anerkannt werden können. Solche Oxysäuren treten nur in ganz

¹ HOPKINS: Zitiert auf S. 902 (1907). SHERWIN: Zitiert auf S. 902 (1922).

SHIPLE, MULDOON u. SHERWIN: Zitiert auf S. 902.

² HELE: Zitiert auf S. 918.

vereinzelt in Fällen spontan in nachweisbarer Menge in den Exkreten auf. Häufiger werden sie gefunden, wenn größere Mengen von Aminosäuren (oder Ketonsäuren) zugeführt werden. Es handelt sich regelmäßig um optisch aktive Formen¹.

Zunächst soll eine Übersicht der bisher beobachteten Oxsäuren gegeben werden:

A. Oxsäuren aus körperfremden Aminosäuren:

(-)-Mandelsäure $C_6H_5-CH(OH)-COOH$ im Harn nach Verabreichung von (+)-Phenylaminoessigsäure (Mensch, Hund) und von (+)-Phenylaminoessigsäure (Hund) (nicht nach (-)-Phenylaminoessigsäure); ferner nach Phenylglyoxylsäure $C_6H_5 \cdot CO \cdot COOH$ (Hund²); ebenso bildet sie sich bei Leberdurchblutung mit Phenylaminoessigsäure und mit Phenylglyoxylsäure³; ferner nach Phenylglyoxal.

(-)-Phenyl- α -oxybuttersäure $C_6H_5-CH_2-CH_2-CHOH-COOH$ nach Phenylaminobuttersäure und nach Phenylketobuttersäure (Hund⁴).

Glycerinsäure $CH_2OH-CHOH-COOH$ nach Diaminopropionsäure (Kaninchen⁵).

B. Oxsäuren aus körpereigenen Aminosäuren:

(-)-p-Oxyphenylmilchsäure $C_6H_4OH-CH_2-CHOH-COOH$ spontan im Harn bei akuter Leberatrophie⁶ sowie bei der Phosphorvergiftung des Menschen und des Hundes. Die Säure ist bei diesen Zuständen vor vielen Jahren von SCHULTZEN und RIESS sowie von BAUMANN aufgefunden worden. Sie wurde für p-Oxymandelsäure gehalten und unter diesem Namen beschrieben. Nähere Untersuchungen, vor allem die synthetische Darstellung der p-Oxymandelsäure, die Isolierung und Analyse der Substanz aus dem Harn P-vergifteter Hunde, und zuletzt auch die Nachuntersuchung eines Originalpräparates aus dem Nachlass SCHULTZENS haben ergeben, daß es sich zweifellos um die (-)-Oxyphenylmilchsäure handelt⁷. — Dieselbe Substanz findet sich im Harn nach reichlicher Zufuhr von l-Tyrosin (Kaninchen⁸) und von p-Oxyphenylbrenztraubensäure (Mensch, Hund, Kaninchen⁹); ferner entsteht sie nach Zusatz derselben Substanz zu durchströmten Hundelebern und zu Organbreien (Leber, Niere, Milz¹⁰). Weiter wurde sie im Harn von Kaninchen gefunden, die (+)-Phenylalanin bekommen hatten¹¹.

Der optische Antipode, die (+)-Oxyphenylmilchsäure, wurde nach Einnahme von p-Oxyphenylbrenztraubensäure im menschlichen Urin von SUWA¹² gefunden.

¹ Anmerkung bei der Korrektur: Die biologischen Beziehungen von optisch aktiven Aminosäuren und Oxsäuren bedürfen erneuter Bearbeitung unter Berücksichtigung der neuen Ergebnisse der Konfigurationsforschung (CLOUGH, FREUDENBERG u. a.). S. auch LEVENE in Asher-Spiro: Erg. d. Physiol. **24**, 663 (1925).

² SCHOTTEN: Hoppe-Seylers Z. **8**, 67 (1883). — NEUBAUER, O.: Zitiert S. 780.

³ NEUBAUER, O. u. H. FISCHER: Hoppe-Seylers Z. **67**, 230 (1910).

⁴ KNOOP, F. u. E. KERTESS: Hoppe-Seylers Z. **71**, 252 (1911).

⁵ MAYER, P.: Hoppe-Seylers Z. **42**, 59 (1904).

⁶ SCHULTZEN u. RIESS: Charité-Ann. **15**, 1 (1868). — BAUMANN: Hoppe-Seylers Z. **6**, 192 (1882). — RÖHMANN: Berl. klin. Wschr. **25**, 861 (1888).

⁷ ELLINGER, A. u. Y. KOTAKE: Hoppe-Seylers Z. **65**, 402 (1910). — FROMHERZ, K.: Ebenda **70**, 351 (1911). — KOTAKE, Y.: Ebenda **65**, 397 (1910). — NEUBAUER, O.: Abderhaldens biochem. Handlexikon **4**, 381 (1911).

⁸ BLENDERMANN: Hoppe-Seylers Z. **6**, 234 (1882). — KOTAKE, Y. u. Z. MATSUOKA: J. of biol. Chem. **35**, 319 (1918).

⁹ KOTAKE, Y. u. Z. MATSUOKA: Hoppe-Seylers Z. **89**, 475 (1914). — KOTAKE, Y., Z. MATSUOKA u. M. OKAGAWA: Ebenda **122**, 166 (1922).

¹⁰ MORI, Y. u. T. KANAI: Hoppe-Seylers Z. **122**, 206 (1922).

¹¹ KOTAKE, Y., Y. MASAI u. Y. MORI: Hoppe-Seylers Z. **122**, 195 (1922).

¹² SUWA, A.: Hoppe-Seylers Z. **72**, 113 (1911). — KOTAKE, Y. u. Z. MATSUOKA: J. of biol. Chem. **35**, 319 (1918). — KOTAKE, Y. u. M. OKAGAWA: Hoppe-Seylers Z. **122**, 201 (1922).

KOTAKE und seine Mitarbeiter¹ fanden nur Gemische von beiden Antipoden mit Überwiegen der (—)-Säure, und auch das nur bei oraler Verabreichung, nicht bei subcutaner.

(—)-Phenylmilchsäure $C_6H_5-CH_2-CHOH-COOH$, die dem natürlichen l-Phenylalanin entspricht, nach Eingabe von Phenylbrenztraubensäure (Mensch, Hund) und nach deren Zusatz zu durchströmten Hundelebern oder zu Organbreien²). Der optische Antipode, die (·)-Phenylmilchsäure, wurde als Umwandlungsprodukt des Benzylglyoxals beobachtet (s. unten).

(·)-Äpfelsäure kommt im Hautschweiß der Schafe vor³. Ferner bildet sie sich nach Zusatz von Bernsteinsäure, Fumarsäure oder Oxalessigsäure zu Muskelbrei⁴. In frischer Muskulatur ist ihr Nachweis bisher nicht einwandfrei gelungen.

Milchsäure $CH_3-CHOH-COOH$ nach Zusatz von d-l-Alanin zu durchbluteter Hundeleber⁵; ferner nach Zufuhr von viel Alanin im Kaninchenharn⁶. In den meisten anderen Fällen, in denen Milchsäure beobachtet wird, dürfte sie als Umwandlungsprodukt des Traubenzuckers aufzufassen sein.

Die optische Form der Alkoholsäuren, die im Organismus gebildet wird, entspricht in der Mehrzahl der Fälle derjenigen, die aus der natürlichen Form der Aminosäure bei der Desaminierung mit HNO_2 erhalten wird: (—)-Tyrosin $\rightarrow$ (·)-Oxyphenylmilchsäure; (—)-Phenylalanin $\rightarrow$ (—)-Phenylmilchsäure; (·)-Asparaginsäure $\rightarrow$ (·)-Äpfelsäure; (—)-Alanin $\rightarrow$ (·)-Milchsäure. Jedoch gilt das nicht ausnahmslos. Über das Auftreten der (+)-Phenylmilchsäure und die verschiedenen Umlagerungen bei der Glyoxylasewirkung s. S. 923. Ferner erscheint nach Zufuhr von (·)-Phenylaminoessigsäure die ihr nicht entsprechende Form der Mandelsäure [(—)-Form].

Für die Bildung der Alkoholsäuren aus den Aminosäuren kommen verschiedene Wege in Betracht:

1. Ein mit Sicherheit nachgewiesener Weg ist der durch Reduktion von primär gebildeter α -Ketonsäure. Daß im Körper aus Aminosäuren Ketonsäuren entstehen, ist oben (S. 782) ausführlich begründet worden. Daß Ketonsäuren im Organismus einer (optisch aktiven) Reduktion unterliegen, zeigen zahlreiche Versuche mit Eingabe solcher Substanzen (Phenylglyoxyssäure, Phenylketobuttersäure, p-Oxyphenylbrenztraubensäure, Phenylbrenztraubensäure⁷), mit Zusatz solcher Säuren (Phenylglyoxyssäure, p-Oxyphenylbrenztraubensäure, Oxalessigsäure) zu überlebenden Organen und Organbreien⁸. Es entsteht dabei regelmäßig dieselbe optische Form, die auch nach Zufuhr der Aminosäure auftritt. Die einzige Ausnahme betrifft den erwähnten Befund von Suwa⁹ [(·)-Oxyphenylmilchsäure nach Zufuhr von Oxyphenylbrenztraubensäure, während nach Zufuhr von (·)-Tyrosin immer die (·)-Oxysäure gefunden wird, ebenso bei schweren Leberdegenerationen].

2. Aus diesem Befunde von Suwa mußte man schließen, daß die bei Leberstörungen und nach reichlicher Tyrosineinnahme auftretende l-Form nicht durch

¹ Zitiert auf S. 920 unter ¹².

² Suwa, A.: Zitiert auf S. 920. — KOTAKE, Y. u. Y. MORI: Hoppe-Seylers Z. **122**, 191 (1922).

³ BRISINE: Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 188 (1888). — C. r. Acad. Sci. **106**, 1426 (1888); **107**, 789 (1888).

⁴ Literatur s. oben Abbau der Glutaminsäure (S. 835); ferner ds. Handb. **8**, 463. — MAYER, P.: Biochem. Z. **156**, 300 (1925).

⁵ NOORDEN, C. v. u. G. EMBDEN: Zbl. ges. Phys. u. Path. d. Stoffw. **1**, 2 (1906).

⁶ LANGSTEIN, L. u. C. NEUBERG: Arch. Anat. u. Physiol. Suppl. **1903**, 514.

⁷ Literatur s. oben S. 920 unter ², ⁴, ⁹; S. 921 unter ².

⁸ Literatur s. oben S. 920 unter ², ¹⁰; S. 921 unter ².

⁹ Suwa, A.: Zitiert auf S. 920.

Reduktion primär gebildeter Ketonsäure entsteht, sondern auf einem anderen Wege. Da das natürliche (—)-Tyrosin bei Desaminierung *in vitro* ebenfalls die (—)-Säure liefert, so lag es nahe, für diesen Fall eine *direkte* (hydrolytische) Desaminierung anzunehmen. Die Voraussetzung für diesen Schluß ist jedoch unsicher geworden, da KOTAKE und seine Mitarbeiter auch nach subcutaner Verabreichung der Oxyphenylbrenztraubensäure im Gegensatz zu SUWA immer nur die (—)-Form der Oxysäure erhielten, bei Zufuhr *per os* ein Gemisch von beiden Formen mit Überwiegen der (—)-Säure. Die Ursache dieser Differenzen ist noch nicht endgültig aufgeklärt. Am nächsten liegt die Annahme KOTAKES, daß dabei die Bakterienflora des Darms eine Rolle spielt. Er hat mit seinen Mitarbeitern gezeigt, daß verschiedene Mikroorganismen aus derselben Aminosäurenform die entgegengesetzten Formen der Alkoholsäure erzeugen können (s. unten S. 973). Das *Bact. coli comm.* bildet aus (—)-Tyrosin zwar auch die (—)-Oxysäure. Vielleicht kommen aber im Darm, wenigstens bei manchen Menschen, auch Organismen vor, welche die (+)-Oxysäure bilden. Wird diese resorbiert, so kann sie zusammen mit der in den Organen entstandenen (—)-Form zur Ausscheidung eines Gemisches führen, in dem unter Umständen die (—)-Form überwiegt; das würde dadurch begünstigt, daß der Körper hier die (+)-Form schlechter angreift als die (—)-Form¹.

Jedenfalls ist KOTAKE darin zuzustimmen, daß jetzt zunächst kein Anlaß mehr vorliegt, die (—)-Oxyphenylmilchsäure im Harn von Leberkranken anders als durch Reduktion der Ketonsäure zu deuten.

Trotzdem bleibt die Möglichkeit einer andersartigen Bildung von Oxysäuren bestehen, und KOTAKE selbst hat sich für diese Annahme eingesetzt. Er stützte sie mit folgender Beobachtung²: Nach Zufuhr von 4g d-l-Tyrosin fand sich im Harn Ketonsäure (0,32g), aber keine Oxysäure; nach Zufuhr der gleichen Menge l-Tyrosins ungefähr die gleiche Menge Ketonsäure, daneben aber auch (—)-Oxysäure (0,05g). Ferner beobachtete er bei Kaninchen, bei denen der normale oxydative Abbau zur Ketonsäure durch Vitalfärbung der Reticuloendothelzellen mit Carmin anscheinend beeinträchtigt war (s. oben S. 794), eine relative reichliche Ausscheidung von Alkoholsäure (0,45g) nach l-Tyrosingaben (9g)². KOTAKE nimmt danach zwei Wege des Aminosäurenabbaues an: der eine, oxydative, führe über die Ketonsäuren; er werde durch die histiocytären Zellen vermittelt und deshalb durch vitale Carminfärbung gestört. Der zweite sei der der direkten Desaminierung zur Alkoholsäure, werde von den Parenchymzellen durchgeführt, und deshalb durch Carmin nicht geschädigt.

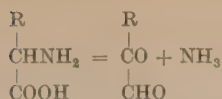
Es mag dahingestellt bleiben, ob die bisherigen Unterlagen genügen, um diese Hypothese ausreichend zu stützen. Jedenfalls muß aber die Möglichkeit einer nicht reduktiven Bildung der Alkoholsäuren im Auge behalten werden.

Der Annahme einer solchen nicht reduktiven Entstehung der Oxysäuren war früher entgegenzuhalten, daß eine „hydrolytische“ Ablösung der festgebundenen NH₂-Gruppen der Aminosäuren *in vitro* nicht möglich war (s. oben S. 781). Diese Schwierigkeit besteht jetzt nicht mehr, seitdem DAKIN und DUDLEY³ einen Bildungsmodus aufgezeigt haben, dessen Voraussetzungen im Organismus gegeben scheinen. Sie haben gefunden, daß die α -Aminosäuren *in vitro* nicht ganz so stabile Gebilde sind, wie man angenommen hatte. Bei schwach saurer Reaktion und bei Gegenwart von p-Nitrophenylhydrazin lagern sie sich unter Abgabe von NH₃ in *Glyoxale* (Ketonaldehyde) um.

¹ SUWA, A.: Zitiert auf S. 920. — MORI, Y.: Hoppe-Seylers Z. **122**, 225 (1922).

² KOTAKE, Y. u. M. OKAGAWA: Hoppe-Seylers Z. **122**, 201 (1922). — KOTAKE, Y., Y. MASAI u. Y. MORI: Ebenda S. 211. — KOTAKE, Y.: Ebenda S. 241.

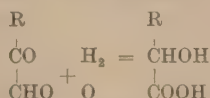
³ Literatur s. oben S. 787.



Das p-Nitrophenylhydrazin soll dabei keine andere Wirkung haben als die, das entstandene Glyoxal immer wieder zu binden und auszufällen und so seine Neubildung zu begünstigen. Auf diese Weise entstehen z. B.

aus Glykokoll $\text{CH}_2\text{NH}_2\text{—COOH} \rightarrow \text{Glyoxal } \text{CHO—CHO}$;
 aus Alanin $\text{CH}_3\text{—CHNH}_2\text{—COOH} \rightarrow \text{Methylglyoxal } \text{CH}_3\text{—CO—CHO}$;
 aus Asparaginsäure $\text{COOH—CH}_2\text{—CHNH}_2\text{—COOH}$ der Halbaldehyd der Oxalelessigsäure $\text{COOH—CH}_2\text{—CO—CHO}$.

Die Glyoxale können dann durch weitere Umlagerung *Alkoholsäuren* bilden. Diese Umbildung kann man sich mit NEUBERG als eine Art von „innerem Cannizzaro“ vorstellen, indem die Ketongruppe hydriert, die Aldehydgruppe oxydiert wird, oder einfach als Anlagerung von Wasser¹



Aus dem gewöhnlichen Glyoxal CHO—CHO entsteht so die Glykolsäure $\text{CH}_2\text{OH—COOH}$;

aus dem Methylglyoxal

$\text{CH}_3\text{—CO—CHO}$ die Milchsäure $\text{CH}_3\text{—CHOH—COOH}$;

aus Isobutylglyoxal

$(\text{CH}_3)_2\text{CH—CH}_2\text{—CO—CHO}$ die Leucinsäure $(\text{CH}_3)_2\text{CH—CH}_2\text{—CHOH—COOH}$;

aus Phenylglyoxal

$\text{C}_6\text{H}_5\text{—CO—CHO}$ die Mandelsäure $\text{C}_6\text{H}_5\text{—CHOH—COOH}$;

aus Benzylglyoxal

$\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{—CO—CHO}$ die Phenylmilchsäure $\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{—CHOH—COOH}$.

Diese Umlagerung wird beschleunigt durch ein Enzym, das von DAKIN und DUDLEY als *Glyoxalase*^{1,2}, von NEUBERG² als Aldehydmutase bezeichnet wird. Es ist in tierischen Organen weit verbreitet: in Leber, Blutkörperchen, Leukozyten Milz, Niere, Muskeln, Gehirn; nur das Pankreas ist frei davon, hemmt sogar seine Wirkung. — Es handelt sich um eine Gleichgewichtsreaktion. Die Glyoxalasewirkung wurde auch in künstlich durchströmten Organen beobachtet. Merkwürdigerweise wird als Produkt der Glyoxalasewirkung in manchen Fällen diejenige optisch aktive Form der Oxysäure gebildet, die *nicht* der natürlichen Aminosäure entspricht. So z. B. aus Methylglyoxal die (–)-Milchsäure (oder ein Gemisch, in dem die (–)-Form vorwiegt); aus Isobutylglyoxal die (–)-Leucinsäure (Organextrakte und Leberdurchströmung); aus Benzylglyoxal die (–)-Phenylmilchsäure (Organextrakte und Leberdurchströmung). Auch der intakte Organismus kann die Umlagerung vollführen: Nach Zufuhr von Phenylglyoxal scheidet das Kaninchen (–)-Mandelsäure aus (neben etwas Benzoesäure); nach Verfütterung von Benzylglyoxal wurde eine Spur (–)-Phenylmilchsäure im Harn gefunden.

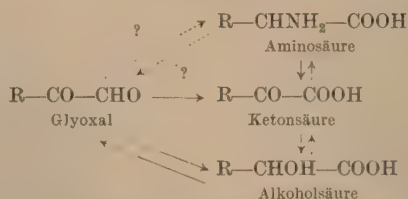
Man darf annehmen, daß dieser Prozeß im lebenden Körper eine Rolle spielen könnte. Auf diese Weise wurde sich Entstehung von Alkoholsäuren aus

¹ OPPENHEIMER, C.: Die Fermente und ihre Wirkungen, 5. Aufl., S. 1551 (1926).

² DAKIN u. DUDLEY: Zitiert auf S. 787. — NEUBERG, C.: Biochem. Z., **49**, 502 (1913); **51**, 484 (1913); **71**, 245 (1915). — LEVENE, P. A. u. G. M. MEYER: J. of biol. Chem., **14**, 551 (1913).

Aminosäuren auf einem Wege ergeben, der nicht über die Ketonsäure führt, also der nicht oxydativen Desaminierung NEUBAUERS und KOTAKES entsprechen würde. Die DAKINSchen Beobachtungen über die häufige Entstehung der optisch nicht natürlichen Formen ermöglicht vielleicht auch eine Erklärung, warum SUWA und KOTAKE in ihren Versuchen mit Oxyphenylbrenztraubensäure die beiden optisch verschiedenen Formen der Oxsäure erhalten haben.

Bei Gegenwart von Glyoxalase entwickelt sich ein *Gleichgewichtszustand*, in den unter biologischen Bedingungen — nicht in vitro — auch die Aminosäuren und die Ketonsäuren mit einbezogen sind. So entsteht bei der Organdurchströmung aus Glyoxal in geringem Ausmaße Glykokoll; aus Isobutylglyoxal das natürliche l-Leucin; aus Benzylglyoxal l-Phenylalanin; aus Phenylglyoxal ebenfalls eine kleine Menge Aminosäure [(+)-Phenylaminoessigsäure], daneben auch Ketonsäure (Phenylglyoxyssäure). Diese dürfte durch Oxydation der Oxsäure oder viel wahrscheinlicher durch direkte Oxydation des Phenylglyoxals (Aldehydgruppe zur COOH-Gruppe) entstehen, die Aminosäure wahrscheinlich sekundär aus der Ketonsäure (DAKIN und DUDLEY)



Während die Umlagerung zugeführter Glyoxale im Organismus somit erwiesen ist, bleibt die *Bildung* von Glyoxalen aus den Aminosäuren im Körper zunächst noch hypothetisch. Sie ist bisher nur in vitro, bei Gegenwart von p-Nitrophenylhydrazin, nachgewiesen. DAKIN hat die Vorstellung geäußert, daß im Organismus irgendwelche die Ketongruppe bindenden Stoffe eine ähnliche Rolle spielen könnten (Arginin, Kreatin).

Als *Hauptweg* für den Abbau der Aminosäuren kommt die Glyoxalbildung kaum in Betracht. Dagegen spricht, daß Kaninchen nach Phenylglyoxalzufuhr nur Mandelsäure neben etwas Benzoesäure ausscheiden, aber keine Ketonsäure (Phenylglyoxyssäure), während diese nach Eingabe von der Aminosäure als Hauptprodukt erscheint. Auch die Begünstigung der Bildung der dem Körper nicht adaequaten optischen Form der Oxsäuren spricht gegen eine vorherrschende Bedeutung im normalen Stoffwechsel.

Soweit Oxsäuren im Körper aus Aminosäuren entstehen, werden sie in der Regel *weiteroxydiert*, vermutlich auf dem Weg über die Ketonsäuren, deren Schicksale sie dann teilen. Die Verbrennlichkeit der einzelnen Oxsäuren ist aber recht verschieden. Die aliphatischen Oxsäuren, wie die Milchsäure, Leucinsäure, Äpfelsäure, sind leicht angreifbar. Daraus erklärt sich, daß z. B. die Leucinsäure in gleicher Weise Aceton bildet wie das Leucin¹, und daß sie in der überlebenden Leber zur Leucinsynthese verwendet werden kann; ferner daß die Äpfelsäure ebenso Glucose liefert wie die Asparaginsäure² usf.

Die aus den cyclischen Aminosäuren sich ableitenden Oxsäuren sind vom Organismus schwerer angreifbar, schwerer als die entsprechenden Ketonsäuren. Es bestehen hier erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen,

¹ EMBDEN, G. u. E. SCHMITZ: Biochem. Z. **38**, 393 (1912); s. auch oben S. 782 u. 850.

² RINGER, A. J., E. M. FRANKEL u. L. JONAS: J. of biol. Chem. **14**, 539 (1913).

auch zwischen den verschiedenen optischen Formen. Die Oxyssäure des Phenylalanins, die Phenylmilchsäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot COOH$ ist noch relativ leicht verbrennlich, wenn auch schwerer wie ihre Ketonsäure¹. Deshalb liefert sie auch beim Alkaptonuriker Homogentisinsäure² und in der durchströmten Leber Aceton³ — wie das Phenylalanin selbst. Daß sie in die Ketonsäure übergehen kann, haben MORIS⁴ Fütterungsversuche am Menschen direkt erwiesen. — Dagegen ist die Oxyssäure des Tyrosins, die p-Oxyphenylmilchsäure $C_6H_4 \cdot OH \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot COOH$ im Körper viel schwerer verbrennbar; sie kann offenbar schwer zu Ketonsäure oxydiert werden. Deshalb vermehrt sie beim Alkaptonuriker die Homogentisinsäureausscheidung nicht⁵; auch bildet sie in der überlebenden Leber keine nennenswerten Acetommengen⁶. KOTAKE und OKAGAWA⁷ konnten nach ihrer Eingabe auch keine Ketonsäure im Harn nachweisen. So ist gerade diese Oxyssäure zum Hauptzeugen für die Lehre geworden, daß die Alkoholsäuren nicht die regulären Abbauprodukte der Aminosäuren sind (s. oben S. 782). Bei den körperfremden aromatischen Oxyssäuren scheint die Oxydation zur Ketonsäure ebenfalls oft auf Schwierigkeiten zu stoßen. Mandelsäure⁵ und m-Chlorphenylmilchsäure⁸ werden im Organismus fast nicht angegriffen.

3. Einzelne Alkoholsäuren können auch in ganz anderer Weise aus Aminosäuren hervorgehen. So — abgesehen von der Milchsäure — vor allem die *Äpfelsäure*, die in der Muskulatur aus Bernsteinsäure auf oxydativem Wege über die Fumarsäure entsteht. Sie ist so wahrscheinlich ein *obligates* Zwischenprodukt beim Abbau der Glutaminsäure, des Prolins und des Ornithins (s. oben S. 834, 837).

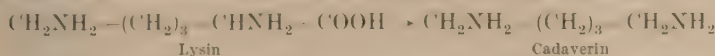
4. Endlich können Alkoholsäuren auch *im Darm* bei der Einwirkung von Mikroorganismen auf die Spaltprodukte der Eiweißkörper entstehen. Dabei können auch die optischen Antipoden gebildet werden und zur Resorption kommen (s. S. 922, 973, 977, 978, 984, 988).

b) Bildung von Aminen, Diaminen und ω -Aminosäuren⁹.

Durch einfache Decarboxylierung der Aminosäuren entstehen primäre Amine:



Aus den Diaminosäuren bilden sich in gleicher Weise Diamine:



In analoger Weise entstehen aus den zweibasischen Aminosäuren durch Abspaltung der dem α -C-Atom benachbarten $COOH$ -Gruppe sog. ω -Aminosäuren:

¹ SCWA: Zitiert auf S. 920.

² NEUBAUER, O. u. W. FALTA: Hoppe-Seylers Z. **42**, 96 (1904).

³ EMBDEN, G., SALOMON u. SCHMIDT: Hofmeisters Beitr. **8**, 9 (1906).

⁴ MORI, Y.: Hoppe-Seylers Z. **122**, 186 (1922).

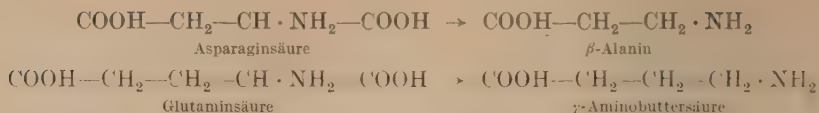
⁵ NEUBAUER, O.: Dtsch. Arch. klin. Med. **95**, 233 (1909).

⁶ NEUBAUER, O. u. W. GROSS: Hoppe-Seylers Z. **67**, 219 (1910). — SCHMITZ, E.: Biochem. Z. **28**, 117 (1910).

⁷ KOTAKE, Y. u. M. OKAGAWA: Hoppe-Seylers Z. **122**, 201 (1922).

⁸ FLATOW, L.: Hoppe-Seylers Z. **64**, 367 (1910).

⁹ Siehe M. GUGGENHEIM: Die biogenen Amine, 2. Aufl. (1924).



Diese Art des Abbaues wird bei Bakterien häufig beobachtet (S. 969, Abbau durch Mikroorganismen). Im Organismus der höheren Tiere kann sie, wie oben (S. 779) dargelegt wurde, nicht als normaler Hauptweg angesehen werden. Doch ist es wahrscheinlich, daß ein Bruchteil der umgesetzten Aminosäuren in dieser Weise abgebaut wird. Dafür spricht, daß man unter normalen und unter pathologischen Bedingungen solche Amine (Diamine, ω -Aminosäuren) und ihnen nahestehende, offenbar als weitere Umwandlungsprodukte aufzufassende Substanzen in Organen und in Geweben aufgefunden hat. Folgende Befunde wurden erhoben:

Methylamin (entspr. d. Glykokoll) ist in der Heringslake enthalten; ferner findet es sich in der Muskulatur des Wasserhuhns¹. Nach FOLIN² ist es ein normaler Bestandteil des menschlichen Harns, etwa 3—4% des Gesamt-N entsprechend; ferner als sein wahrscheinliches Umwandlungsprodukt etwas Methylharnstoff (s. S. 928).

Isoamylamin (entspr. d. Leucin) wurde von BAIN³ aus verschiedenen Harnen isoliert.

Tyramin (p-Oxyphenyläthylamin) fand HENZE⁴ im Speichelsekret des Tintenfisches. Ob das Adrenalin (s. S. 871), die Melanine (s. S. 874) und die aromatischen Oxy Säuren des normalen Harns ganz oder teilweise aus ihm entstehen, ist ganz ungewiß.

Histamin (Imidazoläthylamin) ist von BOTTAZZI⁵ ebenfalls als Bestandteil der Speicheldrüse des Tintenfisches vermutet worden. ABEL und KUBOTA⁶ haben aus verschiedenen Organen des Säugetierkörpers (Hypophyse, Dünndarmschleimhaut, Leber, Muskulatur) Extrakte gewonnen, deren pharmakologische Wirksamkeit sie auf die Gegenwart von Histamin bezogen; insbesondere sollte das Histamin die wirksame Substanz des Hinterlappens der Hypophyse sein. KOCH⁷ hat Histamin — neben anderen Basen — aus dem Harn von Hunden isoliert, denen die Nebenschilddrüsen entfernt worden waren. Bildung von Histamin (bei andern proteinogenen Aminen) wurde auch für eine Reihe von pathologischen Störungen (Wundshock, Schwangerschaftstoxikosen) verantwortlich gemacht⁸).

Die beiden *Diamine* Putrescin und Cadaverin wurden wiederholt im Harn bei Cystinurie gefunden (s. diese S. 909).

Agmatin (entspr. d. Arginin) wurde ebenfalls im Harn parathyreoidektomierter Hunde gefunden, ferner in den Heringstestikeln (s. S. 838).

Von den ω -Aminosäuren ist das der Asparaginsäure entsprechende β -Alanin $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}_2$ im Fleischextrakt vorhanden, entstammt hier vielleicht einer Zersetzung des Carnosins (s. S. 841); hier findet sich auch als sein offen-

¹ BLAHA, S.: Hoppe-Seylers Z. **89**, 456 (1914).

² FOLIN, O.: Hoppe-Seylers Z. **41**, 223 (1904).

³ BAIN, W.: Lancet **1910** I, 1190. — Quart. J. exper. Physiol. **18**, 313 (1921).

⁴ HENZE, M.: Hoppe-Seylers Z. **87**, 51 (1913).

⁵ BOTTAZZI, F.: Arch. internat. Physiol. **18**, 313 (1921).

⁶ ABEL, J. J. u. S. KUBOTA: J. of Pharmacol. **13**, 243 (1919).

⁷ KOCH, W. E.: J. Biol. Chem. **15**, 13 (1913).

⁸ BAYLISS, W.: Zitiert nach Kongreßzbl. inn. Med. **13**, 307 (1920). — HÜSSY, P.: Schweiz. med. Wschr. **50**, 857 (1920).

bares Umwandlungsprodukt das β -Homobetain (s. unten. Betaine). Die der Glutaminsäure entsprechende γ -Aminobuttersäure wurde im Tierkörper nicht aufgefunden, wohl aber Stoffe, die zweifellos aus ihr entstanden sind: γ -Butyrobetain und Carnitin (s. unter Betaine).

Von diesen Befunden sind jedoch viele nicht einwandfrei. Bei manchen ist der zu fordernde chemische Nachweis der Base nicht erbracht; eine histamin-ähnliche pharmakologische Wirksamkeit von Organextrakten reicht zur Feststellung dieser Basen nicht aus. So ist nach den Untersuchungen von DALE und DUDLEY¹ das Hypophysenprinzip mit Histamin nicht identisch. Vor allem ist aber — auch bei gelungenem chemischen Nachweis — fast allen Befunden gegenüber der Einwand möglich, daß bei der Bildung dieser Basen Bakterientätigkeit mitgespielt haben könnte; sei es bei der Verarbeitung (Fleischextrakt!), sei es auch bei der Entstehung im Tierkörper (Darmfäulnis). Das Methylamin des Harnes endlich könnte auch anderen Quellen als den Aminosäuren entstammen (Kreatinin, Cholin). — Als einwandfrei können vor allem gelten der Befund von Diaminen bei der Cystinurie, von γ -Butyrobetain bei der Phosphorvergiftung der Hunde und der von Carnitin (= Oxybutyrobetain) im frischen Fleisch.

Der Grund, warum man diese Amine nicht häufiger in Organen oder im Harn nachweisen kann, mag darin liegen, daß sie im Tierkörper sehr leicht *zersetzt* werden. Sie werden allgemein in die entsprechende *Fettsäure* verwandelt. Ist diese verbrennlich — so bei den aliphatischen Substanzen —, so findet man auch nach Eingabe großer Dosen von Aminen keinerlei Umwandlungsprodukte im Harn: wohl aber gelang es GUGGENHEIM und LÖFFLER², die Fettsäure nach Zusatz des Amins zu isolierter künstlich durchströmter Leber nachzuweisen (Isovaleriansäure aus Isoamylamin). Ist die Fettsäure nicht oder nur schlecht verbrennlich, wie bei den cyclischen Aminen, so tritt sie in den Harn über, entweder frei oder gebunden an Glykokoll (bzw. Glutamin). So erscheint nach Eingabe von Phenyläthylamin im Urin Phenylelessigsäure (Phenylacetsäure³), nach Tyramin p-Oxyphenylelessigsäure (p-Oxyphenylacetsäure⁴), nach Tryptamin Indolelessigsäure (Indolacetsäure⁵), nach Histamin ein pharmakologisch unwirksames Imidazolderivat, wahrscheinlich Imidazolelessigsäure⁵. Gerade das nur spärliche Vorkommen dieser Säuren im normalen Harn — und selbst dieses ist wenigstens zum größten Teil auf die Darmfäulnis zu beziehen — zeigt, daß diese Amine im Organismus nicht in größerer Menge auftreten. GUGGENHEIM und LÖFFLER haben hier auch den Übergang in die Fettsäure im überlebenden Organ (Leber) nachweisen können: so beim Phenyläthylamin, dem Tyramin (auch im graviden Uterus, nicht in der Lunge) und dem Tryptamin. — Die Umwandlung in die Fettsäure geschieht vermutlich durch einfache hydrolytische Desaminierung zum Alkohol (die NH_2 -Gruppe sitzt hier nicht mehr so fest wie in der Aminosäure), Oxydation des Alkohols über den Aldehyd zur Fettsäure, $\text{R} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2 \rightarrow \text{R} \cdot \text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{R} \cdot \text{CHO} \rightarrow \text{R} \cdot \text{COOH}$. Dafür spricht, daß die Alkohole ebenfalls in die Fettsäuren übergehen, und daß GUGGENHEIM und LÖFFLER bei der Durchblutung mit Tryptamin die Bildung von Indoläthylalkohol direkt nachweisen konnten. Immerhin liegt auch hier eine oxydative Desaminierung über das Imin(hydrat) und den Aldehyd im Bereiche der Möglichkeit $\text{R} \cdot \text{CH}_2\text{NH}_2 \rightarrow \text{R} \cdot \text{C(OH)NH} \rightarrow \text{R} \cdot \text{CHO} \rightarrow \text{R} \cdot \text{COOH}$. Das Auftreten des Alkohols wäre in diesem Falle durch sekundäre Reduktion des Aldehydes bzw.

¹ DALE, H. H. u. H. W. DUDLEY: J. of Pharmacol. **18**, 27 (1921).

² GUGGENHEIM u. W. LÖFFLER: Biochem. Z. **72**, 325 (1916).

³ SPIRO: Hofmeisters Beitr. **10**, 277 (1907).

⁴ EWINS, A. J. u. P. P. LAIDLAW: J. of Physiol. **41**, 78 (1910). — Biochemie. J. **7**, 18 (1912).

⁵ DALE, H. H. u. P. P. LAIDLAW: J. of Physiol. **41**, 318 (1910); **43**, 182 (1912).

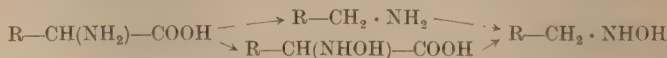
durch den Eintritt einer CANIZZAROSCHEN Umlagerung bei der Umsetzung des Aldehydes zu erklären.

Zum Teil können die Amine auch andere Wege einschlagen. So scheinen auch cyclische Amine auf einem noch unbekannten Weg zum Teil zerstörbar zu sein. Tyramin verschwindet z. B. im künstlich durchströmten Herzen¹. Bei den Aminen der Fettreihe scheint in geringem Grade eine der Harnstoffbildung aus Ammoniak analoge Entstehung substituierter Harnstoffe vorzukommen.



So hat SCHMIEDEBERG² nach Zufuhr von Äthylamin kleine Mengen von Monoäthylharnstoff im Harn gefunden, FOLIN² in verschiedenen normalen und pathologischen Urinen etwas Methylharnstoff, der wahrscheinlich aus Methylamin entstanden ist. Die ω -Aminosäuren der Fettreihe haben Neigung zur Methylierung und Betainbildung: β -Alanin $\rightarrow$ β -Homobetain; γ -Aminobuttersäure $\rightarrow$ γ -Butyrobetain und dessen Umwandlungsprodukte (s. unter Betaine).

ROSENTHAL, WISLICKI und KOLLEK³ haben vor kurzem die Hypothese begründet, daß aus den Aminosäuren unter krankhaften Verhältnissen am Stickstoff oxydierte Derivate — vor allem N-Oxyamine vom Typus $\text{R} \cdot \text{NHOH}$ — entstehen und zu einer Selbstvergiftung des Körpers führen können. Das Benzylhydroxylamin $\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2 \cdot \text{NHOH}$, das sich von der (im Eiweiß nicht vorkommenden) Phenylaminoessigsäure ableitet, hat sich beim Kaninchen als schweres Blutgift erwiesen, das zu einem der perniziösen Anämie des Menschen ähnlichen Zustand führt. Die entsprechenden aliphatischen Substanzen waren nicht in gleicher Weise wirksam. Die den cyclischen Bausteinen des Eiweißes entsprechenden N-Oxyamine sind noch nicht untersucht. Wenn die erwähnte Hypothese zutrifft, so sollten sich die Oxyamine oder ihre Umwandlungsprodukte auch in den Exkreten nachweisen lassen. — Die Bildung solcher N-Oxyamine aus den Aminosäuren wäre entweder auf dem Weg über die Amine oder auf dem über die N-Oxyaminosäuren zu denken:

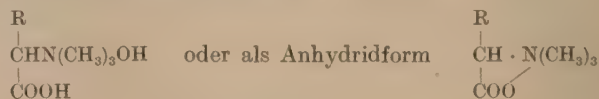


Eine intermediäre Bildung am N oxydierter Derivate der Aminosäuren ist schon vor Jahren von EPPINGER³ in Betracht gezogen worden.

c) Bildung von Betainen und Cholin (Methylierung von Aminosäuren⁴).

Im Organismus kommen eine Reihe von Verbindungen vor, die sich ihrer Struktur nach von Aminosäuren durch Methylierung ableiten lassen, die Betaine und die Choline. Einzelne von ihnen stehen hochdifferenzierten Bausteinen des Eiweißes so nahe, daß sie offenbar auch im Körper aus diesen entstehen. Bei anderen, insbesondere bei den Anfangsgliedern (Betain und Cholin), liegt eine Bildung aus Aminosäuren wenigstens im Bereiche der Möglichkeit. Daß der Organismus die Fähigkeit der Methylierung besitzt, ist nach Erfahrungen an körperfremden Substanzen sicher⁵.

Betaine, das sind die quaternären Ammoniumbasen, die sich von den Aminosäuren durch vollständige Methylierung ableiten,



¹ EWINS u. LAIDLAW: Zitiert auf S. 927.

² SCHMIEDEBERG, O.: Arch. f. exper. Path. 8, 1 (1878). — Siehe auch E. SALKOWSKI: Hoppe-Seylers Z. 1, 1 (1877). — FOLIN, O: J. of biol. Chem. 3, 83 (1907).

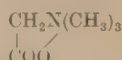
³ ROSENTHAL, WISLICKI u. KOLLEK: Klin. Wschr. 7, 972 (1928). — EPPINGER: Hofmeisters Beitr. 6, 481 (1905).

⁴ Siehe GUGGENHEIM: Die biogenen Amine, 2. Aufl., 235ff, 55ff. Berlin 1924.

⁵ Siehe FROMHERZ: Verh. körperfremder Subst. im intermed. Stoffwechsel. Dieser Band.

finden sich bei Pflanzen in großer Verbreitung (Glykokoll-Betain, Hypaphorin, Stachydrin, Betonin, Turicin, Herzynin, Ergothionein): sie kommen aber auch im tierischen Organismus vor, besonders in Muskeln von Wirbellosen und Kaltblütern.

Das Anfangsglied der Reihe, das eigentliche *Betain*

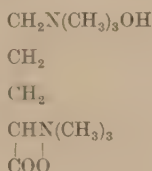


wurde gefunden im Fleisch von Miesmuscheln, ferner bei Wirbeltieren: im Neunauge, im Fleisch des Dornhaies und des Kabeljaus. Der einzige Befund beim Warmblüter bezieht sich auf die Ochsenniere.

Über die Entstehung des Betains im Körper ist nichts Sicheres bekannt. Die naheliegende Bildung durch Oxydation von Cholin ist bisher nicht bewiesen. Sehr wahrscheinlich ist eine Entstehung aus Glykokoll bzw. aus Sarkosin. Vielleicht ist es eine Durchgangsstufe bei der synthetischen Kreatinbildung (siehe S. 960). Man hat die Kreatinbildung auch als Entgiftungsvorgang betrachtet: das Glykokoll soll Methylgruppen (Formaldehyd, Methylalkohol), wenn sie im Körper entstehen, abfangen und so unschädlich machen (GUGGENHEIM).

Zugeführtes Betain wird im Tierkörper zerstört; die Umwandlungsprodukte sind unbekannt.

Als *Ornithinbetain* (Hexamethylornithin) ist vielleicht das *Myokinin* aufzufassen, das von ACKERMANN¹ aus Hunde- und Pferdemuskeln dargestellt wurde, von ENGELAND und BIEHLER¹ aus menschlichen Muskeln. Bei dieser Substanz käme nur eine Bildung aus Ornithin ernstlich in Frage.

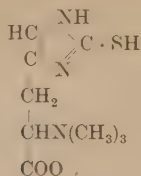


Ein ganz besonderes Interesse verdient ein S-haltiges Betain, das *Ergothionein*, ein Histidinderivat. Es unterscheidet sich von dem Betain des Histidins (Herzynin) nur dadurch, daß der H des einen Ringkohlenstoffes durch die SH-Gruppe ersetzt ist. Dieses Betain ist von TANRET² aus Mutterkorn dargestellt und von BARGER und EWTNS² strukturell aufgeklärt worden. Neuerdings wurde es als konstanter Bestandteil des Blutes, vor allem der Erythrocyten erkannt³. Es ist identisch mit der zuerst als *Thiasin* bezeichneten Substanz, die sich durch ihre störende Wirkung bei der colorimetrischen Harnsäurebestimmung im Gesamtblut bemerkbar gemacht hat³. Die Menge des Ergothioneins im Schweineblut wird mit 25–30 mg%, im menschlichen Blut mit 14–15 mg% angegeben.

¹ ACKERMANN, D.: Z. Biol. **59**, 433 (1913); **61**, 373 (1913). — ENGELAND, R. u. W. BIEHLER: Hoppe-Seylers Z. **123**, 290 (1922).

² TANRET, CH.: J. Pharmacie **30**, 6, 145 (1909). — BARGER, C. u. A. J. EWTNS: J. chem. Soc. **99**, 2336 (1911).

³ BENEDICT, ST. R., E. B. NEWTON u. J. A. BEHRE: J. of biol. Chem. **67**, 267 (1926). — Siehe auch G. H. NIER u. B. A. EAGLES: Ebenda **65**, 623 (1925). — FLATOW, L.: Biochem. Z. **176**, 178 (1926).



Eine Bildung aus Histidin ist mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Vielleicht bestehen auch Beziehungen zu der von LEIMDÖRFER¹ aus menschlichen Erythrocyten isolierten, Diazoreaktion gebenden Base.

Außer diesen α -Betainen, die sich direkt von den α -Aminosäuren ableiten, sind im Organismus auch sog. ω -Betaine, und zwar β - und γ -Betaine aufgefunden worden. Sie entstehen augenscheinlich aus den zweibasischen Aminosäuren durch Decarboxylierung und Methylierung.

Von der Asparaginsäure leitet sich (über das β -Alanin) das β -Homobetain des Fleischecktraktes ab: $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{OH}$.

Als Abkömmling der Glutaminsäure (über die γ -Aminobuttersäure) ist das γ -Butyrobetain anzusehen, das aus Harn von P-vergifteten Hunden und von perniziös Anämischen isoliert wurde. Von ihm leiten sich offenbar ab das Carnitin, das im frischen Säugetiermuskel vorkommt, und das in normalem Urin gefundene Reduktonovain (Formeln und Literatur siehe oben S. 836 und 927).

Die Choline sind die den Betainen entsprechenden Alkohole (die vollständig methylierten Aminoalkohole).

R



Weitverbreitet im tierischen Organismus ist das Anfangsglied der Reihe, das eigentliche Cholin $\text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3\text{OH}$. Da es ein Bestandteil verschiedener Lipoide (Lecithin,



Sphingomyelin) ist, so hat man es früher ausschließlich aus deren Zersetzung abgeleitet. Die nahen strukturellen Beziehungen zu den α -Aminosäuren lassen aber die Möglichkeit offen, daß es auch aus ihnen entsteht. Verschiedene Wege wären denkbar: so die Decarboxylierung des Serins und Methylierung des gebildeten Aminoäthylalkohols (Colamins)



oder Methylierung von Glykokoll zu Betain und Reduktion desselben zu Cholin.² KARRER und seine Mitarbeiter³ haben gezeigt, daß man die Ester der Aminosäuren allgemein mit Natrium und Alkohol in die entsprechenden Aminoalkohole überführen kann. KARRER nimmt an, daß dieser Prozeß auch im Organismus stattfindet, und daß durch Methylierung der so gebildeten Aminoalkohole die entsprechenden „proteinogenen Choline“ entstehen. Es handelt sich hier vorläufig um eine reine Hypothese; sie würde sehr an Wahrscheinlichkeit gewinnen, wenn es gelänge, die vermuteten höheren (Choline im Organismus aufzufinden. Cholin könnte auch durch Synthese entstehen (TRIER⁴).

¹ LEIMDÖRFER, A.: Wien. klin. Wschr. **1923**, Nr 47.

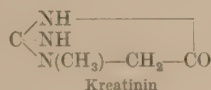
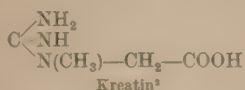
² STANEK, V.: Hoppe-Seylers Z. **48**, 334 (1906).

³ KARRER, P., W. KARRER, H. THOMANN, E. HORLACHER u. W. MÄDER: Helvet. chim. Acta **4**, 76 (1921). - KARRER, P., M. GISLER, E. HORLACHER, F. LOCHER, W. MÄDER u. H. THOMANN: Ebenda **5**, 469 (1922).

⁴ TRIER, G.: Hoppe-Seylers Z. **73**, 383 (1911); **80**, 409 (1912).

d) Kreatin und Kreatinin¹.

Das *Kreatin* = Methylguanidinoessigsäure und sein inneres Anhydrid, das *Kreatinin*, beide normale Körperbestandteile, sind mit allergrößter Wahrscheinlichkeit als Abbauprodukte des Eiweißes anzusehen, wenn auch die Art ihrer Entstehung und die Beziehung zu einem bestimmten Baustein des Eiweißes noch nicht genügend aufgeklärt ist.



Rein chemisch betrachtet stehen sie als Guanidinderivate dem Arginin nahe. Das Kreatinin enthält einen Imidazolring und hat damit Beziehungen zum Histidin und zu den Purinen. Formeln s. S. 892. Die CH₃-Gruppe am N bedingt eine Ähnlichkeit mit Betainen und mit Cholin.

Beide Basen gehen *in vitro* leicht ineinander über. In wässriger alkalischer Lösung stellt sich, gleichgültig, von welcher der beiden Substanzen man ausgegangen ist, nach kürzerer oder längerer Zeit ein Gleichgewichtszustand her, der dem Verhältnis $K = \frac{[\text{Kreatin}]}{[\text{Kreatinin}]} = 2,13$ entspricht (HAHN u. MAYER³). Es handelt sich dabei um eine unvollständige Reaktion erster Ordnung, die allerdings durch sekundäre Zersetzung des Kreatinins in alkalischer Lösung gestört wird. Nach HAHN und FASOLD⁴ wird dabei nur jenes Kreatin umgesetzt, das in freier Form vorhanden ist, nicht das, welches als Kreatinatrium zugegen ist. Bei 36° wird das Gleichgewicht erst nach 11 Monaten erreicht, bei 98° in 21 $\frac{1}{2}$ Stunden⁵. Bei mineral-saurer Reaktion geht Kreatin quantitativ in Kreatinin über; bei Verwendung von n-HCl und 60–65° innerhalb 24 Stunden. Das erklärt sich daraus, daß Kreatinin eine 38mal stärkere Base ist als Kreatin, so daß in saurer Lösung die Bildung des Kreatinins begünstigt ist (HAHN und BARKAN⁴). Bei schwach saurer Reaktion erfolgt die Umwandlung in viel geringeren Ausmaße. In einer gepufferten Lösung, die dem H-Ionengehalte der lebenden Gewebe entspricht (1×10^{-7}) gehen nach HAHN und MAYER innerhalb 24 Stunden annähernd 1,3% des Kreatins in Kreatinin über.

Die leichte Überführbarkeit des Kreatins in Kreatinin bei mineral-saurer Reaktion wird bei der quantitativen Bestimmung des ersteren verwendet. Das Kreatinin wird mittels der FOLINSCHEN colorimetrischen Methode bestimmt, die sich auf die JAFFÉsche Reaktion mit Pikrinsäure und Natronlauge gründet. Die entstehende braunrote Färbung ist nach GREENWALD und GROSS⁵ durch Bildung einer tautomeren Form des Kreatininpikrates bedingt. Das Kreatin wird indirekt bestimmt, indem man es durch Erhitzen bei mineral-saurer Reaktion in Kreatinin überführt und dann die Summe beider Basen als „Gesamtkreatinin“ ermittelt. Durch Subtraktion des „vorgebildeten Kreatinins“ erhält man die Menge

¹ Zusammenfassende Darstellungen: HUNTER, A.: *Physiologic. Rev.* **2**, 586 (1922).
BERGHE, M.: *Klin. Wschr.* **2**, 33, 87 (1923). — GEGGENHEIM, M.: *Die biogenen Amine*, 2. Aufl., S. 157 ff. Berlin 1924. — FÜRTH, O.: Zitiert auf S. 671. — EMELEN, G.: *Dies. Handb.* **8**, 1. Hälfte, 447 (1925).

² Über tautomere Formen des Kreatins s. S. 944 Beziehungen zur Muskeltätigkeit.

³ HAHN, A. u. G. MAYER: *Z. Biol.* **18**, 91 (1923).

⁴ MYERS, F. C. u. M. S. FINE: *J. of biol. Chem.* **21**, 583 (1915). — HAHN, A. u. G. BARKAN: *Z. Biol.* **72**, 395 (1920). — HAHN, A. u. H. FASOLD: *Flora* **82**, 473 (1925).

⁵ GREENWALD u. GROSS: *J. of biol. Chem.* **59**, 601 (1924).

des vorhandenen Kreatins, ausgedrückt in Kreatininwerten¹. Erst seit der Einführung dieser Methoden besitzen wir wirklich brauchbare Untersuchungen über den Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsel. Doch darf man nicht vergessen, daß die Farbenreaktion des Kreatinins nicht absolut beweisend ist. Zucker gibt z. B. bei längerem Stehen eine ähnliche Färbung, auch andere Substanzen (Acetonkörper) stören die Reaktion².

Es ist von vornherein sehr wahrscheinlich, daß diese beiden so ähnlichen und in vitro leicht ineinander übergehenden Substanzen auch *im tierischen Stoffwechsel in naher Beziehung zueinander stehen*.

Sicher ist, daß beiden Stoffen eine *verschiedene funktionelle Bedeutung* zukommt.

Das *Kreatinin* wurde im Jahre 1844 von PETTENKOFER im Harn entdeckt. In den *Gewebe*n findet es sich nicht oder doch nur in ganz untergeordneter Menge (Tabellarische Zusammenstellung bei A. HUNTER und bei O. FÜRTH³, zitiert auf S. 931). Nach MYERS und FINE⁴ enthalten die quergestreiften Muskeln 6 bis 7 mg%, d. i. etwa 1% des Kreatingehaltes. Die Entstehung dieser geringen Menge kann man in einfacher Weise durch Bildung aus dem vorhanden Kreatin unter den herrschenden physikalisch-chemischen Bedingungen erklären⁵. Bei längerem Stehen und beim Kochen kann infolge der natürlichen Acidität des Muskelextraktes eine größere Menge von Kreatin in Kreatinin umgewandelt werden. Im *Blute* ergeben Bestimmungen mit der FOLINSchen Methode Werte von 1,0—1,3 mg%⁶ (= 0,37—0,60, im Mittel 0,47 mg% Kreatinin-N.) und zwar ziemlich gleichmäßig im Plasma und in den Körperchen. Aus dem *Blute* geht das Kreatinin in den *Harn* über. Einen Schwellenwert, unterhalb dessen die Niere einen Übertritt in den Harn nicht gestattet, gibt es für das Kreatinin ebenso wenig wie für die anderen echten Schlackenstoffe (Harnstoff, Harnsäure). Wie bei anderen Excretstoffen kann bei Niereninsuffizienz die Menge im Blut sehr bedeutend ansteigen. Auch im Hautsekret ist Kreatinin nachgewiesen worden.

Vor einigen Jahren haben BEHRE und BENEDICT⁷ angegeben, daß der Stoff des *Blutes*, der die JAFFÉ-FOLINSche Farbreaktion gibt, *von Kreatinin verschieden ist*. Sie kamen infolgedessen zu der Vorstellung, daß das Kreatinin *erst in der Niere gebildet wird* (wie auch das Ammoniak), wahrscheinlich aus Kreatin. GAEBLER und KELTCH⁸ ist es jedoch gelungen, Kreatinin aus nephritischem und selbst aus normalem Blut zu isolieren. Ein Teil der JAFFÉschen Reaktion gebenden Substanz des *Blutes* ist auch nach ihren Erfahrungen nicht Kreatinin. Den Kreatiningehalt des normalen *Blutes* schätzen sie auf 0,9 mg%.

Entscheidend für die Auffassung des Kreatinins als eines echten *Schlackenstoffes* ist ferner die Tatsache, daß *zugeführtes Kreatinin so gut wie quantitativ (mindestens zu 80%) im Urin wieder ausgeschieden wird*⁹, sofern nur die Nieren-

¹ Bestimmung im Blutserum s. A. HAHN u. G. MEYER: Z. Biol. **76**, 247 (1922), im Harn A. HAHN u. G. BARKAN: Ebenda **72**, 305 (1920), in den Muskeln A. HAHN u. SCHAFER: Ebenda **78**, 155 (1923).

² ROSE, S.: J. of biol. Chem. **12**, 73 (1912). — FOLIN u. DENIS: Ebenda **12**, 148 (1912).

³ FÜRTH, O.: Oppenheimers Handb. d. Biochemie, 2. Aufl., **4**, 321 (1924).

⁴ MYERS, V. C. u. M. S. FINE: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **11**, 15 (1913).

⁵ HOAGLAND u. MC. BRYDE: J. agricult. research **6**, 535 (1916). — HAHN, A. u. G. MEYER: Zitiert auf S. 931.

⁶ HAMMETT, F. S.: J. of biol. Chem. **25**, 211 (1916). — BERGLUND, H.: J. amer. med. Assoc. **79**, 1375 (1922).

⁷ BEHRE, J. A. u. S. R. BENEDICT: J. of biol. Chem. **52**, 11 (1912).

⁸ GAEBLER u. KELTCH: J. of biol. Chem.: J. Biol. Chem. **76**, 337 (1928).

⁹ HOOGENHUYZE, C. J. C. u. H. VAN VERPLOEGH: Hoppe-Seylers Z. **35**, 1 (1902); **46**, 415 (1905); **57**, 161 (1908). — FOLIN, O.: Festschr. f. Hammarsten **1906**, I. — HAHN, A. u. SCHAFER: Z. Biol. **80**, 195 (1924). — TOWLES, C. u. C. VOEGTLIN: J. of biol. Chem. **10**, 479 (1911). Vollständige Literatursiehe bei HUNTER: Zitiert auf S. 931.

funktion intakt ist. Harnstoff und Ammoniak nehmen nicht zu¹. Die Ausscheidung erfolgt ziemlich rasch. Von 1.5 g per os zugeführten Kreatinins erscheinen bei intakten Nieren in den ersten 6 Stunden 50—90% im Harn².

MYERS und FINE³ haben nach Einführung von Kreatinin eine leichte Zunahme des Kreatiningehaltes der Muskulatur gefunden (um 6%). Zur Erklärung könnte man an eine Hemmung der natürlichen Kreatininbildung aus Kreatin denken.

Die Ausscheidung des Kreatinins mit dem Harn zeigt im Gegensatz zu den meisten Harnbestandteilen eine auffällige *Gleichmäßigkeit*. Das gilt nicht nur von der täglichen Menge, sondern auch von der Ausscheidung in kürzeren Perioden. Auch Tag- und Nachturin zeigen nur geringfügige Unterschiede⁴ (in der Nacht meist etwas weniger als am Tag). Auch Veränderungen der Harnmenge beeinflussen die absolute Menge des Harnkreatinins kaum. Die Kreatininbestimmung bietet deshalb bei Stoffwechselversuchen eine gute Kontrolle für die quantitative Aufsammlung des Urins. Die Kreatininausscheidung ist deshalb auch als Basis für die Berechnung des Grundumsatzes empfohlen worden⁵. Bei verschiedenen Tierarten zeigt die Höhe der Gesamt-Kreatinin-Ausscheidung (d. i. Kreatinin + Kreatin) einen bemerkenswerten Parallelismus zur Größe des Grundumsatzes⁵.

Einfluß der *Nahrung* auf die Kreatininausscheidung. Kreatininhaltige Nahrungsmittel steigern selbstverständlich die Ausscheidung. Als solche kommen praktisch nur Fleisch und Fleischsuppen in Betracht⁶. Der Kreatiningehalt anderer Nahrungsmittel ist so gering, daß er vernachlässigt werden kann. FOLIN⁷ hat gefunden, daß bei kreatininfreier, d. h. also bei fleischfreier Kost die Menge des Harnkreatinins durch die Art und Menge der Nahrung, insbesondere auch durch die Menge des zugeführten *Eiweißes nicht beeinflußt wird*. Im Zustand des *Eiweißminimums* ist die absolute Menge des Kreatinins im Harn ebenso groß wie bei reichlicher Eiweißzufuhr, im Gegensatz zum Harnstoff, der im Eiweißminimum stark vermindert ist. Infolgedessen ist der *prozentuale* Anteil des Kreatinin-N am Gesamt-N des Harns im Eiweißminimum viel größer als bei gemischter Kost und hier wieder größer als bei eiweißreicher Ernährung. So fand O. FOLIN⁸ bei seiner Standardkost mit 19 g N den Kreatinin-N = 3,6% des Gesamt-N, bei Starke-Rahmkost dagegen = 17,4%. In den Eiweißminimumkost-Versuchen von KRAUSS⁶ betrug dagegen die Menge des Harnkreatinin-N bei Männern 23—26%, bei Frauen 13,6—17,6% des Total-N. Wegen dieser Unabhängigkeit der Kreatininausscheidung von der Gesamt-N-Ausscheidung hat die Berechnung dieses „Kreatininquotienten“ im allgemeinen wenig Bedeutung (nur bei Einhaltung bestimmter Ernährungsbedingungen, z. B. im Eiweißminimum).

O. FOLIN⁸ zog aus seinen Beobachtungen den Schluß, daß das Kreatinin im wesentlichen ein Produkt des *endogenen Stoffwechsels* ist, ähnlich wie die endogene Harnsäure und der Neutralschwefel.

¹ FOLIN, O.: Festschrift für Hambræsten **1906**, 1. — FOLIN, O. u. W. DENIS: J. of biol. Chem. **17**, 493 (1914). — ROSE, W. C. u. E. W. DIMMIT: Ebenda **26**, 345 (1916).

² NEUBAUER, O.: Münch. med. Wschr. **61**, 857 (1914). — BERGHOLTZ, P.: Inaug.-Dissert. München 1916.

³ MYERS, V. C. u. M. S. FINE: J. of biol. Chem. **16**, 169 (1913).

⁴ Zitiert auf S. 934, Fußnote 1.

⁵ TERRONNE u. GAROT: Arch. internat. Physiol. **21**, 69 (1926) — **29**, 326 (1927).

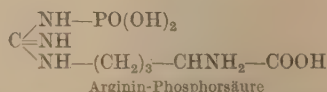
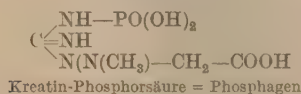
⁶ FR. LIEBEN und LASZLO [Biochem. Z. **176**, 403 (1926)] fanden beim Hunde, daß auch Fütterung mit sehr großen Mengen *ausgekochten* Fleisches eine Steigerung des Harnkreatinins herbeiführt (von etwa 500 auf 1100 mg); sie verweisen selbst darauf, daß dabei eine Reizwirkung auf den endogenen Stoffwechsel nicht auszuschließen ist.

⁷ FOLIN, O.: Amer. J. Physiol. **13**, 66 (1905). — KRAUSS, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 13 (1926).

⁸ FOLIN, O.: Amer. J. Physiol. **13**, 117 (1905).

Die Kreatininausscheidung ist also — bei fleischfreier Kost — eine *individuell konstante Größe*. Bei verschiedenen Individuen ist sie aber verschieden hoch. FOLIN nahm zuerst an, daß die Menge des Harnkreatinins in erster Linie vom Körpergewicht abhängt. Doch stellte er später fest, daß sie bei fetten Menschen pro Kilogramm Gewicht kleiner ist als bei mageren. Er schloß daraus, daß die *aktive Protoplasmamasse* maßgebend sei. SHAFFER¹ hat zuerst betont, daß vor allem die Entwicklung der *Muskulatur* die Höhe der individuellen Kreatininausscheidung bestimme. Man bezeichnet die pro Kilogramm Körpergewicht ausgeschiedene Menge von Kreatinin als „Kreatininkoeffizienten“². Er beträgt bei Männern gewöhnlich zwischen 18 und 30 mg (was 7—11 mg Kreatinin-N entspricht).

Dagegen ist das *Kreatin*, das 1835 von CHEVREUL in der Fleischbrühe entdeckt und von LIEBIG als charakteristischer Bestandteil des Wirbeltiermuskels erkannt wurde, nach seinem ganzen Verhalten ein typisches *intermediäres Produkt*. Es findet sich nicht regelmäßig in den normalen Exkreten, aber in den Geweben. Am reichsten an ihm ist die quergestreifte Muskulatur. Schon seit langem hatte man vermutet, daß das Kreatin im Muskel in Form einer Vorstufe enthalten sei³. Diese Vermutung ist durch Feststellungen von FISKE u. SUBBAROW⁴, sowie von EGLETON⁴ bestätigt worden: In den Wirbeltiermuskeln findet sich das Kreatin in lockerer, besonders bei saurer Reaktion leicht zerfallender Verbindung mit Phosphorsäure, als *Kreatinphosphorsäure* oder „*Phosphagen*“. Bei der Muskeltätigkeit wird das Phosphagen aufgespalten (exothermer Prozeß), bei der Erholung wiederhergestellt. In den Muskeln der Wirbellosen ist statt des Kreatins Arginin vorhanden, u. zw. gleichfalls in lockerer Bindung an Phosphorsäure⁵.



Der Kreatingehalt der quergestreiften Muskulatur ist bei verschiedenen Tierarten etwas verschieden (Tabelle bei HUNTER, zitiert auf S. 931); er wird zu 300—500 mg % angegeben; doch sind nach HAHN und SCHÄFER⁶ die niedrigeren Werte zweifelhaft. Bei derselben Tierart zeigt der Kreatingehalt der gesamten Muskulatur nur sehr geringe individuelle Abweichungen, ebenso der Gehalt eines bestimmten Muskels. Dagegen unterscheiden sich die einzelnen Muskeln desselben Tieres in ihrem Kreatingehalt⁷. Die flink zuckenden fibrillenreichen

¹ SHAFFER, P. A.: Amer. J. Physiol. **23**, 1 (1908/09). — Siehe dagegen KLERCKER: Biochem. Z. **3**, 45 (1907). — HOOGENHUYZE u. VERPLOGH: Zitiert auf S. 932. — NEUWIRTH, J.: J. of biol. Chem. **29**, 477 (1917). — SCHULZ, W.: Pflügers Arch. **186**, 726 (1912). — POWIS, F. u. H. S. RAPEL: Biochemic. J. **10**, 363 (1916). — CAMPBELL, J. A. u. T. A. WEBSTER: Ebenda **15**, 660 (1921).

² Verwirrend wirkt, daß der Ausdruck „Kreatininkoeffizient“ in der Literatur nicht immer in gleicher Weise berechnet wurde, sondern bald als mg-Kreatinin, bald als mg-Kreatinin-N pro kg Körpergewicht; im zweiten Falle sollte man richtig von „Kreatinin-N-koeffizienten“ sprechen. Im Folgenden bezieht sich der Ausdruck immer auf mg-Kreatinin.

³ URANO, F.: Hofmeisters Beitr. **9**, 104 (1907). — FOLIN, O. u. DENIS: J. of biol. Chem. **17**, 493 (1914). — BÜRGER, M.: Klin. Wschr. **2**, 33 (1923).

⁴ FISKE u. SUBBAROW: Science, **65**, 401 (1927). — EGLETON, P. u. G. P. EGLETON: Biochem. J. **21**, 190 (1927); J. of Physiol. **63**, 155 (1927). — GORODINSKY: Hoppe-Seylers Z. **175**, 261 (1928). — MEYERHOF, O. u. NACHMANSOHN: Naturwiss. **16**, 726 (1928).

⁵ Zitiert s. unten S. 956.

⁶ HAHN, A. u. L. SCHÄFER: Z. Biol. **78**, 155 (1923).

⁷ RIESSER: Hoppe-Seylers Z. **120**, 189 (1922) u. Abderhaldens Handb. d. biol. Arb. meth. Abt. **1**, Teil 7, S. 861.

„weißen“ Muskeln enthalten mehr als die langsam zuckenden sarkoplasma-reichen „roten“. So enthält der Brustmuskel des Huhnes 408—481 mg%, die Schenkelmuskulatur 346—368 mg%. Der *Herzmuskel* ist kreatinärmer als die Skelettmuskulatur, z. B. beim Rind 210 mg% gegen 390—530 mg%. Noch geringer ist der Gehalt der *glatten* Muskulatur, z. B. Uterus des Rindes 30—43 mg%.

Die *übrigen Gewebe* enthalten Kreatin in viel geringerer Menge. Nach BÜRGER¹ sind 98% des gesamten Kreatins des Körpers (etwa 112 g) in den quergestreiften Muskeln vorhanden, nur 2% in den übrigen Geweben. Beim Rind finden sich: in den Hoden 76—181 mg%, im Gehirn 52—124 (im Verhältnis zum Eiweiß-N fast ebensoviel wie in der Muskulatur²), in der Leber 12—45, in der Niere 12—27, im Pankreas 12—20, in der Milz ca. 15, in der Schilddrüse ca. 11 mg%³. Diese Werte sind mit der FOLINSCHEN colorimetrischen Methode gewonnen. Eine wirkliche Isolierung und Identifizierung des Kreatins wurde in der Regel nicht durchgeführt. Das Blut enthält beim Rinde 1,9—2,7 mg%, beim Menschen 2,0—5,6%, durchschnittlich etwa 3,5 mg% Kreatin (0,62—1,7 mg% Kreatin-N)⁴; und zwar sind die Blutkörperchen reicher an Kreatin als das Plasma (6,1 gegen 0,5—3,0 mg%). Im normalen *Harn* ist Kreatin *nicht* regelmäßig vorhanden. Es sind danach in der Niere Mechanismen anzunehmen, die den Übertritt des Kreatins aus dem Blut verhindern, wenigstens so lange, als der Gehalt des Blutes eine gewisse Grenze nicht überschreitet, also eine *Nierenschwelle* ähnlich wie für andere Substanzen, die im Organismus noch eine Funktion zu erfüllen haben und daher nicht verlorengehen sollen (Zucker, NaCl, Eiweiß). Gerade dieses Verhalten weist darauf hin, daß das Kreatin im Gegensatz zum Kreatinin ein für den Körper noch wertvolles Zwischenprodukt ist. Erst wenn bei Zunahme des Blutkreatins die Nierenschwelle überschritten wird, dürfte das Kreatin in den Urin übergehen. Die Höhe dieser Nierenschwelle scheint individuell verschieden zu sein. Wenn BERGLUND⁵ durch Zufuhr von Kreatin den Gehalt des Plasmas auch nur um ein geringes erhöhte, so beobachtete er Übertritt in den Harn. Der Ausgangswert des Plasmakreatins (in einem Falle 0,5, in einem anderen 3,0 mg%) schien dabei keine Rolle zu spielen. Das würde heißen, daß die Nierenschwelle bei verschiedenen Individuen gerade auf die individuelle Höhe des Plasma-Kreatingehaltes eingestellt ist, im Gegensatz zum Kochsalz, dessen Nierenschwelle regelmäßig unterhalb, und zum Traubenzucker, dessen Schwelle oberhalb des normalen Plasmaspiegels gelegen ist. Es wäre auch daran zu denken, daß das Kreatin im Blute normalerweise in einer für die Niere nicht passierbaren Bindung vorkommt (an Phosphorsäure?). BERGLUND⁵ hegte sogar Zweifel, ob die im Blut als Kreatin bestimmte Substanz wirklich Kreatin ist. Das durch Säurebehandlung gebildete Umwandlungsprodukt ist aber nach BEHRE und BENEDICT⁶ sicher mit Kreatinin identisch.

Unter bestimmten Bedingungen kann mehr oder weniger Kreatin in den Harn übertreten (s. S. 938). Im Vogelurin findet sich kein Kreatinin, nur Kreatin⁷.

Funktion des Kreatins im Organismus. Beziehungen zur Muskeltätigkeit sind sicher (s. unten S. 942). BENEDICT und OSTERBERG haben beobachtet, daß Hunde bei Kreatinfütterung Neigung zu N-Retention und zu Körpergewichts-

¹ BURGER, M.: Hoppe-Seylers Z. **9**, 262 (1919).

² HAMMETT, F. S.: J. of biol. Chem. **59**, 347 (1924).

³ Ausführl. Tabelle s. bei A. HUNTER: Zitiert auf S. 931.

⁴ HAMMETT, F. S.: J. of biol. Chem. **41**, 599 (1920). — BERGLUND, H.: J. amer. med. Assoc. **29**, 1375 (1922). — FONTENEY, P. u. P. ENGELBRECHT: Ann. de Méd. **14**, 470 (1923).

⁵ BERGLUND, H.: Zitiert auf S. 932.

⁶ BEHRE u. BENEDICT: Zitiert auf S. 932.

⁷ PATON, D. N.: J. of Physiol. **39**, 485 (1910). PATON, D. N. u. MACKIE: Ebenda **45**, 115 (1912).

zunahme zeigen; sie denken deshalb an eine Bedeutung des Kreatins für Wachstumsvorgänge¹.

Die Frage der gegenseitigen *biologischen Beziehungen zwischen Kreatin und Kreatinin* sind derzeit einigermaßen geklärt. Die nächstliegende Annahme ist die, daß das Kreatin der Gewebe die Muttersubstanz des Kreatinins der Gewebe und des Harnes ist. Dafür sprechen: die ungemein nahen chemischen Beziehungen; die leichte Umwandelbarkeit *in vitro* auch unter Bedingungen, die denen des lebenden Organismus entsprechen; der gleichzeitige Kreatin- und Kreatininhalt des Muskels; der Parallelismus, der zwischen Kreatingehalt der Muskulatur und dem Kreatiningehalt des Harnes bei verschiedenen Tierarten besteht (siehe S. 942); die Tatsache, daß der Vogelurin, der kreatinfrei ist, statt dessen Kreatin enthält; die oben aufgezählten Beobachtungen, die das Kreatin als Zwischenprodukt, das Kreatinin als Endprodukt des Säugetierstoffwechsels kennzeichnen.

Die einzige Schwierigkeit für diese Auffassung ergab sich aus Untersuchungen über das *Schicksal eingeführten Kreatins* im Organismus. Ist das Kreatin die Vorstufe des Kreatinins, so mußte man erwarten, daß es, dem Tierkörper zugeführt, die Menge des Harnkreatinins in erheblichem Maße steigert. Das ist aber im allgemeinen nicht der Fall. Per os zugeführtes Kreatin wird vom Kaninchen wie vom Menschen zu einem mehr oder weniger großen Teile in *unveränderter* Form wieder ausgeschieden². Die Größe dieses Anteiles ist sehr verschieden. Auch der nicht unverändert wieder ausgeschiedene Rest soll nach den Ergebnissen zahlreicher Autoren nicht als Kreatinin erscheinen: die Ausscheidung dieses Stoffes blieb in der Regel völlig unverändert. Auch die Harnstoffausscheidung steigt nicht an³. Bei subcutaner Zufuhr von Kreatin waren die Ergebnisse im wesentlichen dieselben⁴. Aus diesem Verhalten zog FOLIN den Schluß, daß Kreatin und Kreatinin im Stoffwechsel relativ voneinander unabhängige Stoffe sind.

Was mit dem Teile des eingeführten Kreatins geschieht, der nicht als solcher in den Harn übergeht, ist noch nicht völlig geklärt. Da sein N im Harn nicht gefunden wird, so muß dieser Teil des Kreatins entweder als solches oder in Form eines Umwandlungsproduktes — evtl. auch eines synthetisch gebildeten wie Lecithin oder Arginin⁵ — retiniert werden. Über die Frage einer Umwandlung durch autolytische Fermente siehe S. 937. FOLIN und DENIS⁶ haben in Versuchen an Katzen gefunden, daß durch den Darm zugeführtes Kreatin sich in der Körpermuskulatur anhäuft; sie sahen den Kreatingehalt bis auf 26% ansteigen. MYERS und FINE⁶ hatten schon vorher über ähnliche Erfahrungen bei subcutanen Injektionen an Kaninchen berichtet. HAHN und FASOLD⁶ haben sich zwar gegen die Annahme einer Retention von Kreatin in unveränderter Form ausgesprochen, doch haben sie keine Kreatinbestimmungen in der Muskulatur ausgeführt.

In manchen Versuchen hat sich aber doch nach Zufuhr von Kreatin eine Steigerung der Kreatininausscheidung ergeben. Solche Angaben finden sich bei

¹ BENEDICT, S. R. u. E. OSTERBERG: J. of biol. Chem. **56**, 229 (1923). — CHANUTIN, A.: Ebenda **67**, 29 (1926).

² FOLIN, O.: Festschrift für Hammarsten **1906**, 1. — KLERCKER, K. O. af: Hofmeisters Beitr. **8**, 59 (1906). — Biochem. Z. **3**, 45 (1907). — WOLF, C. G. L. u. P. A. SHAFFER: J. of biol. Chem. **4**, 439 (1908). — LEFMANN: Hoppe-Seylers Z. **57**, 476 (1908). — MELLANBY: J. of Physiol. **36**, 447 (1908). — HAHN, A. u. L. SCHÄFER: Z. Biol. **80**, 195 (1924). Weitere Literatur siehe bei HUNTER: Zitiert auf S. 931.

³ FOLIN, O. u. W. DENIS: J. of biol. Chem. **12**, 141 (1912).

⁴ LEFMANN: Zitiert unter ². — HAHN u. SCHÄFER: Zitiert auf S. 932. — HAHN, A. u. G. MEYER: Zitiert auf S. 931. — Weitere Literatur siehe bei HUNTER: Zitiert auf S. 931.

⁵ PATON, D. N.: Rept. Brit. assoc. adv. Sci. **1919**, 294.

⁶ FOLIN, O. u. W. DENIS: J. of biol. Chem. **17**, 493 (1914). — MYERS, V. C. u. M. S. FINE: Ebenda **16**, 169 (1913). — HAHN, A. u. H. FASOLD: Z. Biol. **83**, 283 (1925).

HOOGENHUYZE und VERPLOEGH, PEKELHARING und VERPLOEGH, ferner bei MYERS und FINE¹. Diese fanden bei Kaninchen, daß von dem injizierten Kreatin 5% in den Muskeln retiniert wurden, 25–80% unverändert in den Harn übertraten, etwa 10% als Kreatinin im Harn erschienen. Das Schicksal von durchschnittlich 25% blieb ungewiß. Auch beim Menschen gehen nach ihren Experimenten 2–3% des gegebenen Kreatins als Kreatinin in den Harn über. Diese Menge ist allerdings so gering, daß sie zum mindesten die Grenze der Bestimmungsfehler streift. Etwas größere Ausschläge erhielten ROSE und DIMMITT¹, die mehrere Tage hindurch steigende Mengen von Kreatin, bis zu 20 g pro Tag, gaben; dabei stieg die Kreatininausscheidung von ca. 1,4 auf maximal 1,83 g an. Eine wesentliche Klärung erfuhr die Frage durch die Untersuchungen von BENEDICT und OSTERBERG². Diese fanden in Versuchen an Hunden, daß die Umwandlung in Kreatinin sehr deutlich wird, wenn man Kreatin durch sehr lange Zeit zuführt. Sie gaben Hunden bis zu 70 Tagen Kreatin mit dem Futter. Ein Teil (1,9–10,4%) wurde unverändert wieder ausgeschieden. Nach Ablauf einer Woche begann die Kreatininausscheidung zu steigen und erreichte nach mehreren Wochen ein Maximum (Anstieg von 405 auf 541 mg pro Tag). Mit dem Aussetzen der Kreatinzufuhr hörte die Kreatininausscheidung sofort wieder auf; die Vermehrung der Kreatininausscheidung dauerte aber noch wochenlang an. Im ganzen kam von dem gegebenen und nicht unverändert wieder ausgeschiedenen Kreatin etwa $\frac{1}{3}$ in Form von Kreatinin zur Ausscheidung. Über das Schicksal der restlichen $\frac{2}{3}$ ist nichts bekannt. CHANUTIN² hat diese Ergebnisse beim Menschen (Selbstversuche) bestätigt. Bei wochenlanger Zufuhr großer Mengen von Kreatin stieg die Kreatininausscheidung allmählich an, z. B. von 1,73 auf 3,44 g pro Tag; nach Absetzen des Kreatins blieb die erhöhte Kreatininausscheidung noch bestehen. — Aus diesen Versuchen ergibt sich mit Sicherheit, daß *Kreatin im Organismus in Kreatinin umgewandelt wird*. Doch erfordert der Prozeß sehr viel Zeit. Daß der Weg der Umwandlung deswegen ein komplizierter sein müsse, wie BENEDICT und OSTERBERG annehmen, ist damit wohl nicht gesagt. In Zusammenhalt mit den erwähnten Ergebnissen von MYERS und FINE sowie von FOLIN und DEXIS wird man annehmen müssen, daß das gegebene Kreatin, soweit es nicht sofort wieder ausgeschieden wird, lange Zeit in der Muskulatur aufgestapelt bleibt, bis es ganz allmählich die Anhydrierung zu Kreatinin erfährt. Es ist kaum daran zu zweifeln, daß das Kreatin des Körpers sich ebenso verhält.

Die Umwandlung von Kreatin in Kreatinin im Tierkörper hat man lange Zeit als einen *fermentativen Prozeß* angesehen. Besonders GOTTLIEB und STANGASSINGER³ sind auf Grund ihrer Versuche an autolyisierenden Organen und an Blut zur Annahme eines komplizierten enzymatischen Apparates für den Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsel gekommen. Sie nehmen an: 1. eine enzymatische Bildung von Kreatin; 2. eine enzymatische Umwandlung von Kreatin in Kreatinin; 3. eine enzymatische Zerstörung von Kreatinin. Ihre Versuche sind zwar von mehreren Seiten bestätigt worden⁴, haben aber von MELLANBY⁵ eine scharfe

¹ HOOGENHUYZE, C. J. C. VAN u. H. VERPLOEGH: Hoppe-Seylers Z. **57**, 161 (1908). — PEKELHARING, C. A. u. H. VERPLOEGH: Ebenda **69**, 395 (1910). — MYERS, V. C. u. M. S. FINE: Zitiert auf S. 933. — J. of biol. Chem. **24**, 327 (1915). — ROSE, W. C. u. F. W. DIMMITT: Ebenda **26**, 331 (1916).

² BENEDICT, ST. R. u. E. OSTERBERG: J. of biol. Chem. **56**, 229 (1923). — CHANUTIN, A.: J. of biol. Chem. **67**, 29 (1926).

³ GOTTLIEB u. STANGASSINGER: Hoppe-Seylers Z. **52**, 1 (1907); **55**, 122 (1908).

⁴ ROTTMANN: Hoppe-Seylers Z. **57**, 131 (1908). — VAN HOOGENHUYZE u. VERPLOEGH: Ebenda **57**, 161 (1908). — LIEPMANN: Ebenda **57**, 476 (1908).

⁵ MELLANBY: J. of Physiol. **36**, 447 (1908).

Kritik und Ablehnung erfahren: er führte ihre Befunde im wesentlichen auf die Tätigkeit von Bakterien zurück. Er konnte in antiseptisch gehaltenen Muskel-extrakten von Albinoratten nur Umwandlung von Kreatin in Kreatinin beobachten. Derzeit kann die Umbildung von Kreatin in Kreatinin bei der antiseptischen Muskelaulyse als sicher angesehen werden¹. Es ist aber nicht im mindesten erwiesen, daß sie enzymatischer Natur ist. Die meisten Autoren lehnen die Mitwirkung von Enzymen ab, auch HAMMETT², der ursprünglich für sie eingetreten war. Denn die Umwandlung findet auch im Dialysat und nach der Einteilung durch Kochen statt. Daß der Prozeß in höherem Maße (3 bis 4mal so stark) vor sich geht als in rein wässrigen Kreatinlösungen, erklärt HAMMETT damit, daß das Muskelgewebe ein Milieu vorstellt, das diesen Prozeß besonders begünstigt („Biokatalyse“). HAHN und MEYER³ haben in Blut, in Leber- und Nierenextrakten derartige Fermente ebenfalls vermißt. Sie führen wohl mit Recht die Umwandlungen auf rein physikalisch-chemische Prozesse zurück. Soweit sie Umwandlungen beobachtet haben, waren sie durch die Gegenwart von H- und OH-Ionen zu erklären. (Saure Reaktion in autolysierenden Organen s. oben S. 722.)

HAHN und seine Mitarbeiter vertreten mit guten Gründen die Meinung, daß auch die Umwandlung des Kreatins im lebenden Gewebe ein physikalisch-chemischer Vorgang ist. Sie nehmen einen solchen Übergang an, trotzdem sie ihn nach Injektionen nicht direkt beobachten konnten (s. S. 936). Nimmt man bei einem Körpergewicht von 70 kg an, daß rund 40% auf die Muskulatur treffen, und setzt den Kreatingehalt der Muskeln mit 500 mg% ein, so ergibt sich eine Kreatinmenge von rund 140 g; bei einer 24stündigen Kreatininausscheidung von 1,8—2 g würden also täglich 1,3—1,5% des vorhandenen Kreatins in Kreatinin übergehen. Diese Zahl entspricht fast genau der Menge, die in vitro bei einer den Verhältnissen des Muskels entsprechenden Acidität in Kreatinin übergeführt wird (1,3%, s. S. 931). Diese Übereinstimmung spricht nach HAHN entschieden dafür, daß die im Muskel gegebene H-Ionenkonzentration die Anhydrierung des Kreatins bewirkt. Man könnte weiter in diesem Sinne anführen, daß Muskeltätigkeit, die vermutlich mit einer Zunahme der Acidität im Muskel einhergeht, nach SCHULZ zu einer vorübergehenden Zunahme der Kreatininausscheidung führt. Andererseits ist zu beachten, daß die Verhältnisse im Muskel nicht ohne weiteres mit denen in vitro gleichgesetzt werden können, denn das Kreatin ist im Muskel nicht frei, sondern in lockerer Bindung zugegen (s. S. 934); ferner wird das gebildete Kreatinin in vivo immer wieder weggeschafft, während es in vitro liegenbleibt und auf die weitere Umbildung hemmend einwirken muß.

Daß die Bildung von Kreatinin aus Kreatin nicht nur in den Muskeln erfolgt, ergibt sich aus den Versuchen HAMMETTS³ am Gehirn.

Kreatinurie. Kreatin kann auch in den Harn übertreten. Eine solche Kreatinurie ist beim Vogel physiologisch. Auch im Urin von Säugetieren, z. B. Kaninchen, scheinen gelegentlich kleine Mengen vorzukommen⁴. Beim Menschen findet sich Kreatin regelmäßig im Harn von Kindern, sehr häufig auch bei Frauen. Ferner im Hunger, bei kohlehydratfreier Kost, manchmal auch bei abundanter Eiweißzufuhr. Auch nach reichlichem Wassertrinken soll es zur Ausscheidung von Kreatin kommen⁵. Weiter bei verschiedenen Krankheiten: schwerer Zucker-

¹ MYERS, V. C. u. M. S. FINE: J. of biol. Chem. **17**, 65 (1914). — HAMMETT, F. S.: Ebenda **53**, 323 (1922).

² HAMMETT, F. S.: J. of biol. Chem. **59**, 347 (1924).

³ HAHN, A. u. MEYER: Z. Biol. **78**, 91 (1923).

⁴ Siehe A. HAHN u. SCHAEFER: Zitiert auf S. 932 unter ⁹.

⁵ FOWLER u. HAWK: J. of exper. Med. **12**, 388 (1912).

krankheit, Hyperthyreose, bei Muskelerkrankungen, Infektionskrankheiten, Tumorkachexie (s. S. 947 ff.). In den meisten Fällen geht Kreatinurie mit einer Verminderung des Harnkreatinins einher (Ausnahme: Fieber).

Die Autoren haben nicht immer scharf zwischen *endogener* und *exogener* Kreatinurie unterschieden. Die exogene Kreatinurie ist insofern ein normales Phänomen, als von verabreichtem Kreatin fast immer ein gewisser Anteil unverändert wieder ausgeschieden wird. Abweichungen von der Norm werden sich hier im wesentlichen in der Größe des ausgeschiedenen Anteils äußern. Zur Feststellung der eigentlichen endogenen Kreatinurie sollte immer von einer kreatinfreien, d. i. einer fleischlosen Ernährung ausgegangen werden.

Eine sichere Deutung der verschiedenen Formen von Kreatinurie ist derzeit noch nicht möglich. Wenn man von der — vermutlich zutreffenden — Annahme ausgeht, daß das Kreatin aus dem endogenen Eiweißstoffwechsel stammt, daß es unter gewöhnlichen Verhältnissen durch eine „Nierenschwelle“ oder durch eine besondere Art der Bindung im Blute an dem Übertritt in den Harn gehindert wird, daß es im Körper zum Teil zerstört, zum Teil in Kreatinin übergeführt und als solches ausgeschieden wird, so ergeben sich rein theoretisch mehrere Möglichkeiten für das Zustandekommen einer Kreatinurie:

1. Eine rein renale Kreatinurie, infolge von niedrigerer Einstellung oder Wegfall der angenommenen Nierenschwelle (oder einer lockeren Bindung im Blut). In diesem Falle müßte der Kreatingehalt des Blutes absinken. Eingeführtes Kreatin müßte zu einem größeren Teil in den Harn übergehen als beim Gesunden. Die Menge des Harnkreatinins würde vermutlich etwas niedriger sein als beim Gesunden. Hierher gehört vielleicht die Kreatinurie bei gesteigerter Diurese.

2. Kreatinurie infolge gestörter Umwandlung von Kreatin in Kreatinin. Dabei müßte das Kreatinin in Blut und Urin absinken, das Kreatin entsprechend zunehmen. Hierher gehört offenbar die physiologische Kreatinurie des Vogels. Bei schwer Diabetischen ist schon völliges Verschwinden des praformierten Kreatinins im Harn berichtet worden (s. S. 949).

3. Kreatinurie kann auftreten, wenn die Fähigkeit des normalen Muskels, Kreatin zu binden und aufzustapeln, gelitten hat. In diesem Fall brauchte die Kreatininausscheidung nicht verändert sein. Von gegebenem Kreatin müßte hier ebenfalls ein besonders großer Anteil in den Harn übergehen. Hierher gehört vielleicht — wenigstens zum Teil — die Kreatinurie bei schweren Muskelerkrankungen. GIBSON und MARTIN¹ haben gefunden, daß bei Muskelpseudohypertrophie eingegebenes Kreatin quantitativ wieder ausgeschieden wurde. Auch die Steigerung der Hungerkreatinurie vor dem Tode beruht wahrscheinlich auf mangelhafter Speicherungsfähigkeit des Muskels (s. S. 948).

4. Kreatinurie infolge Störung im Abbau desjenigen Kreatinanteiles, der unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht in Kreatinin umgewandelt, sondern in anderer Weise zerstört wird. Hier ist keine Veränderung der Ausscheidung des praformierten Kreatinins zu erwarten, aber natürlich Steigerung des Gesamtkreatinins und des Blutkreatins. Zufuhrtes Kreatin dürfte auch hier in größerem Ausmaße in den Harn übergehen. BENEDICT und OSTERBERG² erklären auf diesem Wege die Kreatinurie im Hunger. Auch die Kreatinurie bei Kohlehydratmangel wird von manchen Autoren so gedeutet, daß das Kohlehydrat bei der Zerstörung von Kreatin eine wichtige Rolle spielt (s. S. 949).

5. Kreatinurie infolge vermehrter Bildung von Kreatin, insbesondere durch gesteigerten Zerfall von Gewebe, insbesondere Muskelgewebe. Hier würde die Umwandlung in Kreatinin mit der Zunahme der Kreatinbildung nicht gleichen Schritt halten können. Dabei wäre Steigerung der Kreatinmenge im Urin, evtl. auch im Blut zu erwarten; ebenso Vermehrung des Blut-Kreatins. In der Tat findet man gemeinsames Vorkommen von Kreatinurie und von Hyperkreatinurie bei Zuständen, in denen ein gesteigerter Gewebszerfall angenommen werden muß (Muskeldegenerationen, Fieber, Hyperthyreose s. S. 947 u. 951).

Aufgabe weiterer Untersuchungen wird es sein, die Fälle wirklich beobachteter Kreatinausscheidung in diese Gruppen einzuordnen.

Über Veränderungen des *Kreatingehaltes des Blutes* ist sehr wenig bekannt. Die mit der einzigen zur Verfügung stehenden Methode — Überführung in Kreatinin durch Erhitzen mit Saure — gewonnenen Werte sind nicht sehr verläßlich, weil dabei leicht Störungen durch andere Stoffe (Zucker) eintreten, die erhöhten Kreatingehalt vortauschen. Krankheiten, die in typischer Weise mit

¹ GIBSON, R. B. u. F. T. MARTIN: J. of biol. Chem. **49**, 319 (1921).

² BENEDICT, ST. R. u. O. OSTERBERG: J. of biol. Chem. **56**, 229 (1923).

Hyperkreatinämie einhergehen, sind kaum bekannt. Siehe auch weiter unten. Beziehungen von Kreatin und Kreatinin zu Leber- und Nierenkrankheiten.

Einfluß des Alters. Bei *Kindern* ist die *Kreatininausscheidung* relativ niedrig, der „Kreatininkoeffizient“ kleiner als bei Erwachsenen¹. Nach HARDING und GAEBLER² beträgt er 10,1—18,2 (gegenüber ca. 24 bei Erwachsenen). EDERER³ fand bei Säuglingen 8,1—11,36; bei Säuglingen mit Hypotonie nur 2,9—4,4; bei schlecht gedeihenden Kindern 5,8—7,9, bei hypertonischen mehr, 8,3—16,2. Der Grund für die geringere Kreatininausscheidung wird von der Mehrzahl der Autoren in der schwächeren Entwicklung der kindlichen Muskulatur gesucht (s. unten). Bestimmend scheint aber in erster Linie die schon erwähnte Kreatinurie der Kinder zu sein. Wenn man nach dem Vorgang von HARDING und GAEBLER den „Gesamt-Kreatininkoeffizienten“^{3*} berechnet, so erweist er sich als ungefähr ebenso hoch wie beim Erwachsenen (26,8 mg). (HARDING und GAEBLER berechnen in Wirklichkeit den Gesamt-Kreatinkoeffizienten; ihr Wert ist hier auf Kreatinin umgerechnet.) Auch SCHIFF und BALINT⁴ fanden bei gesunden Säuglingen Werte von 28,4—31,3 (bei muskelschwachen 21,3—23,0, bei einem sehr muskulösen Kind sogar 40,5). Daraus darf man wohl schließen, daß beim Kind im Gegensatz zum Erwachsenen der Anhydrisierungsprozeß — die Umbildung des Kreatins zum Kreatinin — noch nicht genügend ausgebildet ist. Damit würde auch der von SEDGWICK und ZIEGLER⁵ angegebene hohe Kreatingehalt im Blute von Neugeborenen (bis über 7 mg %) übereinstimmen. BENEDICT und OSTERBERG⁶ beziehen die Kreatinurie der Kinder auf gesteigerten Gewebszerfall. HUNTER⁷ denkt an ein geringeres Retentionsvermögen der kindlichen Muskeln. Eine gewisse Rolle spielt wohl auch die Kreatinzufuhr mit der Milch, sowie die relativ reichliche Diurese; denn im Gegensatz zur Ausscheidung des Kreatinins ist die des Kreatins von der Harnmenge abhängig⁸. Man kann sich auch vorstellen, daß die Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel der Kinder, wie sie sich in der größeren Neigung zu der Acetonkörper-Acidose zu erkennen geben, mit der Kreatinurie zusammenhängen (s. unten). Mit zunehmender körperlicher Entwicklung steigt das Harnkreatinin, während das Kreatin abnimmt und mit dem 15. bis 16. Lebensjahr zu verschwinden pflegt. Nach HARDING und GAEBLER⁹ ist beim wachsenden Hündchen die hier ebenfalls vorhandene Kreatinausscheidung von der N-Bilanz abhängig; sie sinkt mit steigendem N-Ansatz. — ISEKE¹⁰ hat den Gipfelpunkt der kindlichen Kreatinurie ungefähr im 4. Lebensmonat ermittelt (bis zu 87 % des Gesamtkreatinins), dann allmähliche Abnahme und Verschwinden im 12. bis 14. Lebensjahr. Es gibt auch Kinder ohne Kreatinurie. Der Kreatingehalt des *Blutes* soll dagegen nach FONTEYNE und INGEL-

¹ ROSE, W. C.: J. of biol. Chem. **10**, 265 (1911). — MENDEL, L. B. u. W. C. ROSE: Ebenda **10**, 213 (1911). — ROSE, W. C.: Ebenda **10**, 265 (1911). — FOLIN, O. u. W. DENIS: Ebenda **11**, 253 (1912). — KRAUSE, R. A.: Quart. J. exper. Physiol. **7**, 87 (1914). — POWIS u. RAPER: Biochemic. J. **10**, 363 (1916). — DENIS, W.: J. of biol. Chem. **31**, 561 (1917). — DENIS, W. u. J. G. KRAMER: Ebenda **30**, 189 (1917). — GAMBLE, J. L. u. S. GOLDSCHMIDT: Ebenda **40**, 199, 215 (1919).

² HARDING, V. J. u. O. H. GAEBLER: J. of biol. Chem. **54**, 579 (1922). — EDERER: Mschr. Kinderheilk. **23**, 157 (1922).

³ Als „Gesamt-Kreatinin“ bezeichnet man allgemein die Summe von Kreatin und Kreatinin, berechnet als Kreatinin.

⁴ SCHIFF u. BALINT: Arch. Kinderheilk. **69**, 439 (1921).

⁵ SEDGWICK, J. P. u. M. ZIEGLER: Amer. J. Dis. Childr. **19**, 429 (1920).

⁶ BENEDICT u. OSTERBERG: Zitiert auf S. 939.

⁷ HUNTER, A.: Zitiert auf S. 931.

⁸ ROUGHCHITCH, O. S.: Arch. J. Dis. Childr. **1**, 289 (1926).

⁹ HARDING, V. J. u. O. H. GAEBLER: J. of biol. Chem. **57**, 25 (1923).

¹⁰ ISEKE, C.: Mschr. Kinderheilk. **21**, 337 (1921). — BLUMER u. ISEKE: Berl. klin. Wschr. **57**, 178 (1920).

BRECHT¹ bei älteren Personen höher sein als bei jugendlichen. Das läßt daran denken, daß die Ursache der Kinderkreatinurie in einer anderen Einstellung der Nierenschwelle zu suchen ist, vielleicht in Zusammenhang mit der reichlicheren Diurese.

Einfluß des Geschlechtes. Die Kreatininausscheidung wird bei Frauen wesentlich niedriger gefunden als bei Männern: auch bei Berechnung auf das Kilogramm Körpergewicht („Kreatinkoeffizient“ nach PALMER, MEANS und GAMBLE² bei Männern durchschnittlich 24, bei Frauen 18 mg) oder auf die Einheit der Körperoberfläche (KRAUSS). Sie macht auch einen geringeren Teil des Total-N des Harnes aus. KRAUSS² fand im Eiweißminimum³

bei Männern . .	15–24 mg pro kg,	530–1080 mg pro qm,	23–26 %	des Total-N
„ Frauen . . .	12–16 „ „ „	530– 630 „ „ „	13,6–17,6 %	„

Dieser Unterschied wird von den meisten Autoren auf die geringere Muskelmasse der Frau zurückgeführt; es ist aber mindestens zweifelhaft, ob das die einzige Ursache ist.

Ein weiterer Sexualunterschied besteht darin, daß Frauen häufig zeitweise Kreatin im Harn ausscheiden. KRAUSE und CRAMER⁴ glaubten, daß Beziehungen zur Menstruationsperiode bestehen, was aber von anderer Seite nicht bestätigt wurde. Manche Autoren deuten die Erscheinung als Persistenz eines infantilen Merkmals, andere bringen sie mit der geringeren Muskelmasse in Zusammenhang. Nach STEARNS und LEWIS⁵ verwerten Frauen eingeführtes Kreatin nicht schlechter als Männer. HUNTER⁶ bezweifelt jedoch, ob sie an geeigneten Versuchspersonen gearbeitet haben (Frauen ohne ausgesprochene spontane Kreatinurie). — Deutliche Unterschiede im Kreatin- und Kreatiningehalt des *Blutes* zwischen Mann und Frau sind nicht gefunden worden⁶.

Fast regelmäßig scheint Kreatin im Harn während der Schwangerschaft aufzutreten^{4,6,7}. In den letzten Monaten der Gravidität werden täglich etwa 170 mg Kreatin ausgeschieden. Nach der Geburt steigt die Kreatinausscheidung noch an. Der Höhepunkt liegt zwischen dem 3. und 7. Tag nach der Geburt⁸; es können bis zu 1,5 g Kreatin im Tag ausgeschieden werden. Auch bei der Hündin wurde Kreatinurie im Puerperium festgestellt⁹. Das Zustandekommen dieser Graviditäts- und Wochenbetts-Kreatinurie ist noch nicht sicher aufgeklärt. Man kann auch hier an den veränderten Kohlehydratstoffwechsel mit seiner Neigung zur Acetonurie denken, ferner an die zahlreichen Veränderungen in der inneren Sekretion, z. B. der Schilddrüse (s. unten, S. 951). Für die puerperale Kreatinausscheidung kommt ferner die Einschmelzung des Uterus in Betracht; diese letzte Ursache allein reicht aber kaum aus, da nach den Berechnungen von BEKER¹⁰

¹ FONTEYNE, P. u. P. INGELBRECHT: Ann. Méd. **14**, 470 (1923).

² PALMER, W. W., J. H. MEANS u. J. L. GAMBLE: J. of biol. Chem. **19**, 239 (1914). — KRAUSS, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 13 (1926).

³ Die Kreatinin-N-Zahlen von KRAUSS in Kreatinin umgerechnet.

⁴ KRAUSE, R. A. u. W. CRAMER: J. of Physiol. **42**, S. XXXIV (1911). — KRAUSE, R. A.: Quart. J. exper. Physiol. **4**, 293 (1911). — ROSE, M. S.: J. of biol. Chem. **32**, 1 (1917). — ROSE, W. C., F. W. DIMMITT u. H. L. BARTLETT: Ebenda **34**, 601 (1918). — STEARNS, G. u. H. B. LEWIS: Amer. J. Physiol. **56**, 60 (1921).

⁵ HUNTER, A.: Zitiert auf S. 931.

⁶ WANG, CH. CH. u. M. L. DENTIER: J. of biol. Chem. **45**, 237 (1920). — FONTEYNE, P. u. P. INGELBRECHT: Zitiert auf S. 935.

⁷ HOOGENHUYZE, C. J. C. VAN u. A. TEN DOESCHAETE: Ann. Gynéc. d'Obstet **8** (1911). — WAKLENSKY, J.: Arch. Gynéc. **98**, 474 (1912). — HEDLEY, J. P.: Brit. med. J. **1912** N. 2704.

⁸ HEYNEMANN, T.: Z. Geburtsh. **71**, 110 (1912).

⁹ MURLIN, J. R.: Amer. J. Physiol. **28**, 422 (1911).

¹⁰ BEKER, T. C.: Hoppe-Seylers Z. **87**, 21 (1913).

der Uterus am Ende der Gravidität nur etwa 0,73 g Kreatin enthält. MELLANBY¹ bringt die puerperale Kreatinurie in Zusammenhang mit der Laktation.

Beziehungen des Kreatins und Kreatinins zur *Muskulatur*. SHAFFER² hat dem Gedanken Ausdruck gegeben, daß die Größe der Kreatininausscheidung nicht von der aktiven Protoplasmamasse abhängt (FOLIN, s. S. 934), sondern von der vorhandenen Muskelmasse. Der Kreatiningehalt des Urins sei kein Index für den *gesamten* endogenen Stoffwechsel, sondern nur für bestimmte Prozesse desselben, die hauptsächlich in der Muskulatur ablaufen. Besonders BÜRGER³ hat diese Anschauung durch vergleichende Körpermessungen und Kreatininbestimmungen gestützt; bei muskelkräftigen Personen fand er regelmäßig höhere Kreatininkoeffizienten als bei muskelschwachen (z. B. bei Männern Schwankungen zwischen 24,1 und 8,1). Daß diese Abhängigkeit der Kreatininausscheidung von der Muskelmasse auch für Kinder gilt, wurde bereits erwähnt. — MYERS und FINE⁴ haben darauf aufmerksam gemacht, daß auch die Kreatininausscheidung bei verschiedenen Tierspezies dem Gehalt der Muskulatur an Kreatin parallel geht. So ist beim Kaninchen, dessen Muskeln um etwa $\frac{1}{3}$ reicher an Kreatin sind als die von Hund und Mensch, auch der Kreatininkoeffizient größer (38 gegen 24). Umgekehrt ist die Muskulatur des Hammels nach PALLADIN⁵ besonders arm an Kreatin (320 mg%), und dementsprechend ist sein Kreatininkoeffizient ebenfalls relativ niedrig (15—20 mg Kreatinin).

Auf Beziehungen des Kreatins zur Muskelfunktion wies von vornherein sein besonders reichliches Vorkommen in der quergestreiften Muskulatur hin, ferner der höhere Gehalt der weißen, flinken Muskulatur gegenüber der roten (s. S. 934). Es ergab sich hier ein Parallelismus mit der Menge des Lactacidogens. Der Einfluß der Tätigkeit des Muskels auf seinen Kreatiningehalt und auf die Kreatininausscheidung im Harn ist von zahlreichen Untersuchern geprüft worden; die Resultate weichen aber vielfach voneinander ab. Die älteren, mit sehr mangelhaften Bestimmungsmethoden ausgeführten Arbeiten können übergangen werden. MELLANBY⁶ sowie PEKELHARING und HOOGENHUYZE⁶ fanden bei tetanischer Reizung isolierter Froschmuskeln keine Zunahme des Kreatins. BROWN und CATHCART⁶ fanden eine geringe Zunahme; bei Reizung in situ, also bei erhaltener Zirkulation, dagegen eine Verminderung. Doch waren in beiden Fällen die Abweichungen so gering, daß sie wohl noch in den Bereich der Fehlerquellen fallen. SPIEGEL und Löw⁶ fanden bei anoxybiotischer Zuckung keine Veränderung im Kreatiningehalt. Das schlagende isolierte Herz gibt nach WEBER⁷ und HOWELL u. DUKE⁸ mehr Kreatin an die Durchströmungsflüssigkeit ab als das ruhende. Danach sind also Veränderungen bei der Muskelzuckung mindestens nicht sicher.

Erst die Entdeckung der Kreatinphosphorsäure, ihrer Aufspaltung während der Kontraktion und ihres Wiederaufbaues in der Erholungsphase haben den Zusammenhang des Kreatins mit der Muskelfunktion klar erwiesen. Nach MEYERHOF und NACHMANNSSOHN⁹ ist der Zerfall der Kreatinphosphorsäure hauptsächlich mit der Erregung vom Nerven aus verknüpft.

¹ MELLANBY, E.: Proc. roy. Soc. Lond. (B) **86**, 88 (1913).

² SHAFFER, P. A.: Amer. J. Physiol. **23**, 1 (1908/09).

³ BÜRGER, M.: Z. exper. Med. **9**, 262 (1919).

⁴ MYERS, F. C. u. M. S. FINE: J. of biol. Chem. **14**, 9 (1913).

⁵ PALLADIN, A.: Pflügers Arch. **203**, 93 (1924).

⁶ MELLANBY, E.: J. of Physiol. **36**, 447 (1908). — PEKELHARING, C. A. u. C. J. C. VAN HOOGENHUYZE: Hoppe-Seylers Z. **64**, 262 (1910). — BROWN, G. u. E. P. CATHCART: Biochem. J. **4**, 420 (1909). — SPIEGEL u. Löw: Biochem. Z. **135**, 122 (1923).

⁷ WEBER: Arch. exper. Path. **58**, 93 (1907).

⁸ HOWELL u. DUKE: Amer. J. Physiol. **23**, 174 (1908).

⁹ MEYERHOF u. NACHMANNSSOHN: Naturwiss. **16**, 726 (1928).

PEKELHARING und VAN HOOGENHUYZE¹ haben zuerst den Kreatingehalt in Zusammenhang mit dem *Tonus* der quergestreiften Muskulatur gebracht, der nach der Hypothese DE BOERS vom sympathischen Nervensystem abhängig sein soll. Die Grundlage für diese Theorie lieferten Befunde, nach denen der Kreatingehalt bei Zuständen mit gesteigertem Muskeltonus erhöht sein soll. So bei Einwirkung von Tetrahydronaphtylamin, Coffein, Adrenalin, Veratrin, Nicotin, CaCl_2 . Vor allem legte PEKELHARING Gewicht auf die Kreatinzunahme bei der sog. Enthirnungsstarre, d. i. der dauernden Verkürzung bestimmter Muskelgruppen, die bei Katzen nach Durchschneidung des Gehirnstammes in der Gegend der hinteren Vierhügel auftritt (SHERINGTON). Bei dieser Steigerung des normalen Reflextonus fand er in den starren Muskeln mehr Kreatin als in den Muskeln der Gegenseite, die infolge Durchschneidung der hinteren Wurzeln von der Enthirnungsstarre nicht betroffen waren. Umgekehrt soll Herabsetzung des Muskeltonus, z. B. infolge von Durchschneidung des N. ischiadicus, eine Verminderung des Kreatingehaltes der betreffenden Muskeln bewirken.

Die Befunde von PEKELHARING wurden von einer Reihe von Autoren bestätigt und erweitert². Andere Untersucher haben seine Ergebnisse aber nicht oder doch nur teilweise bestätigen können³. Diese Widersprüche beruhen zum Teil darauf, daß der Begriff des Muskeltonus augenscheinlich kein einheitlicher ist, vielmehr ganz verschiedenartige Zustände unter diesem Namen zusammengefaßt werden. So der Ruhetonus, der Reflextonus, die tetanische Dauercontractur usw. Von einer Reihe von Dauerkontraktionen ist unklar, in welche Gruppe sie einzureihen sind (Giftwirkungen, hypnotische Starre usw.). Es scheint, daß speziell Reizung des Sympathicus und die damit zusammenhängenden Formen der Steigerung des „Muskeltonus“ zu einer Zunahme des Kreatingehaltes führen. Hierher gehört auch die Einwirkung der Abkühlung⁴. Ferner ist der verschiedene Kreatingehalt verschiedener Muskeln nicht immer berücksichtigt worden (Vergleiche zwischen Vorder- und Hinterextremitäten). — So ist auch der Zusammenhang des Kreatins mit dem Muskeltonus derzeit noch zweifelhaft. *Gegen* einen solchen Zusammenhang spricht außer dem höheren Kreatingehalt der flinken, also der für tonische Kontraktionen weniger geeigneten Muskulatur besonders der geringe Gehalt der glatten Muskeln, die doch vor allem tonische Kontraktionen darbieten⁵.

Eine neue Theorie über die Funktion des Kreatins bei der Muskeltätigkeit ist in Wiederaufnahme einer älteren Vorstellung von BURRIDGE⁶ von TIEGS⁶ entwickelt worden. Er stellte fest, daß aus lange Zeit gereizten Muskeln mehr Kreatin in umspülende Ringerlösung diffundiert als während der Ruhe; ferner, daß die Menge der diffundierten Kreatinmenge der diffundierten Milchsäuremenge annähernd äquivalent ist. Er erblickt daher die Aufgabe des Kreatins in der Neutralisation der gebildeten Milchsäure. Ausgehend von den Anschau-

¹ PEKELHARING, C. A. u. C. J. C. VAN HOOGENHUYZE: Hoppe-Seylers Z. **64**, 262 (1910). — PEKELHARING, C. A.: Ebenda **75**, 207 (1911).

² JANSMA: Z. Biol. **65**, 376 (1914). — RIESSER, O.: Arch. exper. Path. **80**, 183 (1917). — SCHOSSELD: Pflügers Arch. **191**, 211 (1921). — KURÉ, MAEDA u. TOYAMA: Z. exper. Med. **26**, 176 (1922). — PALLADIN: Biochem. Z. **133**, 89 (1922). — MITSUDA u. UENO: J. of Physiol. **57**, 280, 313 (1923).

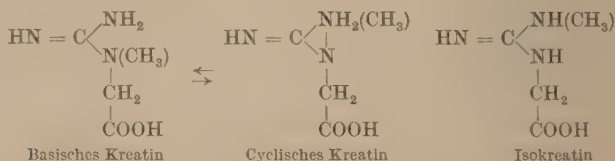
³ KAHN: Pflügers Arch. **177**, 294 (1919). — DUSSER DE BARENNE u. COHEN TERAERT: Ebenda **195**, 370 (1923). — RIESSER, O. u. F. HAMANN: Hoppe-Seylers Z. **143**, 59 (1925).

⁴ RIESSER, O.: Arch. exper. Path. **80**, 183 (1916). — PALLADIN, A. u. A. KUDRIAWZOFF: Biochem. Z. **133**, 80 (1922).

⁵ BERER: Zitiert auf S. 941. — RIESSER, O.: Hoppe-Seylers Z. **120**, 189 (1922).

⁶ TIEGS, O. W.: Austral. J. exper. Biol. u. med. Sci. **2**, 1 (1925). — BURRIDGE, W.: J. of Physiol. **41**, 303 (1910).

ungen E. A. WERNERS¹ über die Struktur des Harnstoffs nimmt er an, daß das Kreatin im Organismus in mehreren tautomeren Formen vorkomme. Für gewöhnlich komme dem Kreatin des Muskels eine cyclische Formel zu; bei der Muskelkontraktion entstehe aus ihm eine Kreatinform mit viel stärker basischen Eigenschaften, dem die bisher gebräuchliche Formel entspreche. Diese Form sei imstande, die bei der Muskelkontraktion, besonders unter anäroben Bedingungen gebildete bedeutende Menge von Milchsäure zu neutralisieren. Bei der Erholung werde das „basische“ Kreatin wieder in „cyclisches“ zurückverwandelt; die dazu nötige Energie werde durch Verbrennung von Milchsäure geliefert. (Es wird noch eine 3. Form, „Isokreatin“ angenommen, die dem schwach basischen Kreatin zukomme, wenn es Salze bildet.)



Auch die Beziehungen der Muskeltätigkeit zur *Kreatininausscheidung* wurden untersucht. VAN HOOGENHUYZE und VERPLOEGH² sowie SHAFFER³ fanden, daß die tägliche Kreatininausscheidung des ausreichend ernährten Menschen durch willkürliche Muskeltätigkeit nicht deutlich verändert wird (wohl aber eine Erhöhung bei gleichzeitigem Hunger). W. SCHULZ, der in 2stündigen Perioden untersuchte, stellte jedoch während der Arbeit eine Steigerung der Kreatininausscheidung fest, der in der Ruheperiode eine kompensatorische Verminderung folgte, so daß die 24stündige Ausscheidung unverändert, ja sogar vermindert erscheinen konnte. Es ist noch nicht entschieden, ob diese rasch ablaufende Veränderung des Harnkreatinins bei Muskeltätigkeit Folge einer gesteigerten Produktion von Kreatinin ist, oder ob sie auf eine vermehrte Ausschwemmung, vielleicht als Folge besserer Durchblutung während der Tätigkeit, zurückzuführen ist. Man könnte sich auch vorstellen, daß die während der Muskeltätigkeit gesteigerte Acidität des Muskels eine stärkere Umwandlung von Kreatin in Kreatinin zur Folge hat (s. oben S. 938). — Nach BÜRGER² wird bei Muskeltätigkeit injiziertes Kreatinin nicht wie sonst quantitativ ausgeschieden, sondern retiniert. Man hat auch die Kreatininausscheidung bei Zuständen mit gesteigertem Muskeltonus untersucht. Bei der Enthirnungsstarre und bei Tetanus-erkrankung, sowie bei stundenlang anhaltendem Stehen in straffer „militärischer“ Körperhaltung hat man eine Vermehrung im Harn gefunden³. Umgekehrt ist nach VAN HOOGENHUYZE und VERPLOEGH die Kreatininausscheidung im Schlafe, also einem Zustande mit vermindertem Tonus, herabgesetzt. Aber auch hier gelten ähnliche Bedenken, wie sie oben bezüglich des Zusammenhanges von Muskelkreatinegehalt und Muskeltonus geltend gemacht wurden.

Die Aufdeckung der Beziehungen zur Muskulatur hat dazu geführt, bei *Muskelerkrankungen* nach Veränderungen des Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsels zu fahnden. Man hat hierbei auch erhebliche Abweichungen von der Norm beobachtet. Die Befunde der einzelnen Autoren zeigen aber keine völlige Übereinstimmung. Das liegt zum Teil daran, daß die Kreatininausscheidung schon normalerweise individuell verschieden ist. Vor allem ist aber wichtig, daß bei

¹ WERNER, E. A.: Zitiert auf S. 815.

² HOOGENHUYZE, C. J. C. VAN u. VERPLOEGH: Hoppe-Seylers Z. **46**, 415 (1905). — SHAFFER, P. A.: Amer. J. Physiol. **22**, 435 (1908). — SCHULZ, W.: Pflügers Arch. **186**, 126 (1921). — Siehe auch M. BÜRGER: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1922**, 480.

³ PEKELHARING, C. A. F. u. J. HARKING: Hoppe-Seylers Z. **75**, 207 (1911).

den meisten solchen Krankheiten, je nach dem Stadium, ganz verschiedene pathologische Veränderungen in den Muskeln in den Vordergrund treten. So sind bei einer Poliomyelitis anterior, bei einer peripheren Neuritis, im Stadium des Degenerationsprozesses ganz andere Verhältnisse gegeben als zur Zeit des völligen Muskelschwundes oder der Regeneration. Bei der amyotrophischen Lateralsklerose bestehen gleichzeitig degenerative Prozesse, abgeschlossene Atrophien und Spasmen: bei der Encephalitis und ihren Folgezuständen Hyperkinesen (athetotische Bewegungen, Tremor) und Muskelrigidität. Die meisten Kreatininbestimmungen in der Muskulatur leiden daran, daß nicht gleichzeitig auch der Trockengehalt festgestellt wurde. Angaben über den Kreatin- und Kreatiningehalt des Blutes liegen bei den meisten Fällen nicht vor. Die Beobachtungen haben etwa das Folgende ergeben:

Bei allgemeiner *Muskelschwäche* ist die Kreatininausscheidung sehr niedrig. Das stimmt mit der oben begründeten Lehre, daß die Kreatininausscheidung ein Maß für die Muskelmasse ist. So beobachteten MYERS und BENEDICT bei 2 alten Frauen mit hochgradiger Muskelschwäche außerordentlich niedrige Kreatininkoeffizienten.

Degenerations- und Einschmelzungsprozesse der Muskeln. PEKELHARING und VAN HOOGENHUYZE fanden, daß bei der Degeneration eines Muskels sein Kreatin-gehalt abnimmt. Der Befund wurde von CATHCART¹ bestätigt (Kreatinabnahme vom 15. Tage ab), neuerdings von SCHWARTZ und OSCHMANN¹ aber bestritten.

Bei den Einschmelzungsprozessen kann es zur Ausscheidung erheblicher Kreatininmengen kommen, so z. B. nach Amputationen (BÜRGER). Bei Prozessen mit regressiven Ernährungsstörungen fand BÜRGER² die Kreatininausscheidung bald erhöht, bald erniedrigt. Charakteristisch für solche Muskeldestruktion scheint das Auftreten von endogenem Kreatin zu sein, so z. B. bei Trichinose² (Gesamt-Kreatininkoeffizient 9,4, davon 50% als Kreatin), Poliomyelitis², amyotrophischer Lateralsklerose³. In einem Falle von postdiphtherischer Polyncuritis vermißte MEYER Kreatin im Harn; die Kreatininausscheidung war erhöht und sank mit der Heilung ab. Bei der progressiven Muskeldystrophie wird in der Regel wenig Kreatinin ausgeschieden^{1, 2, 3}, wohl infolge der starken Verminderung der Muskelmasse. NEDELMANN⁴ fand bei einem solchen Kranken auch in Eiweißminimum den Anteil des Kreatinin-N am Total-N kleiner als bei Gesunden unter denselben Bedingungen (9,96 gegen 17–28 ‰); die absolute Kreatininausscheidung betrug nur 411 mg. Fast sämtliche Untersucher haben bei dieser Krankheit Kreatinurie festgestellt^{5–8}, nur NEDELMANN, dessen Fall seit $\frac{1}{2}$ Jahr Stillstand zeigte, vermißte es. Bei Myasthenia gravis haben WILLIAMS und DYKE⁹ ebenfalls Kreatin im Harn gefunden, der Kreatin-gehalt der (intra vitam entnommenen) Muskeln war erniedrigt (200–250 mg%).

Krankheiten mit *gestrigertem Muskeltonus*. Bei Encephalitis lethargica fand MEYER⁶ im lethargischen Zustand und bei choreatischen Erscheinungen ungefähr normale Kreatininausscheidung. In einem Falle mit hochgradig gesteigertem Tonus (Nackensteifigkeit usw.) wurde sehr viel Kreatinin (bis zu

¹ CATHCART, E. P.: J. of Physiol. **52**, 70 (1918/19). — SCHWARTZ, A. u. A. OSCHMANN: C. r. Soc. Biol. **93**, 1645 (1925).

² BÜRGER, M.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1922**, 480.

³ MEYER, E. CHR.: Dtsch. Arch. klin. Med. **134**, 219 (1920).

⁴ NEDELMANN, E.: Münch. med. Wschr. **70**, 800 (1923).

⁵ BÜRGER, M.: Zitiert unter ².

⁶ MEYER, E. CHR.: Zitiert unter ³.

⁷ LEVENE u. KRISTELLER: Amer. J. Physiol. **24**, 45 (1909).

⁸ VAS, Biochem. Z. **38**, 65 (1911). — GIBSON u. MARTIN: J. of biol. Chem. **49**, 319 (1921).

⁹ WILLIAMS u. DYKE: Quart. J. Med. **15**, 269 (1922).

3,8 g pro Tag) und auch Kreatin (bis zu 1,15 g) ausgeschieden. BÜRGER¹ hebt hervor, daß er beim postencephalitischen amyostatischen Symptomenkomplex mit ausgesprochener Rigidität der Muskulatur in der Regel keine erhöhte Kreatininausscheidung fand; dieser Befund spricht gegen die PEKELHARINGSche Theorie von der Abhängigkeit der Kreatininausscheidung von der tonischen Muskelfunktion. In Fällen mit ausgesprochener Bewegungsarmut fand BÜRGER sogar erniedrigte Kreatininkoeffizienten (z. B. 8,8 und 10,2 mg); erhöhte Werte wurden in Fällen mit starkem Tremor gefunden (bis 29,9 mg). WALTER und GENZEL² haben auch in Fällen von Paralysis agitans mit Muskelrigidität eine Vermehrung des Harnkreatinins vermißt, LEVENE und KRISTELLER³ fast normale Werte gefunden. Im Blute haben RAPHAEL und POTTER² bei Erkrankungen des Corpus striatum (Paralysis agitans, Chorea Huntington, angeborene Athetose) eine Erniedrigung des Kreatininwertes festgestellt. In einem Falle von fieberlosem Spättetanus mit stark entwickelter Muskelstarre hat KRAUSS³ einen beträchtlich gesteigerten Kreatininkoeffizienten gefunden (37,5), der nachher wieder zur Norm abfiel (22,5). Kreatin wurde nicht gefunden. Der Kreatiningehalt des Blutes war nicht erhöht. Die Kreatininvermehrung im Harn könnte hier in Beziehung zu dem erhöhten Muskeltonus stehen, der nach FRÖHLICH und H. H. MEYER³ sowie nach E. MEYER und WEILER³ beim Tetanus anzunehmen ist. Doch kann auch die Infektion als solche bestimmend gewesen sein. Bei tonischen Muskelcontracturen infolge Hemiplegie fand RONCATO² keine Steigerung des Harnkreatinins².

Über einen Fall eines pseudoskleroseähnlichen Krankheitsbildes, in dem die Kreatininausscheidung mit dem Grade der *Spasmen* parallel ging, berichtete SAMMARTINO⁴. Über die Veränderungen bei der Tetanie siehe unten, Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsel bei Störungen der inneren Sekretion.

HAMMETT⁵ untersuchte 2 Patienten, bei welchen im katatonischen Stupor völlige Muskelschlaffheit bestand; mit dem Wiedererscheinen des Muskeltonus fand er einen Anstieg des Kreatins im Blut. Ähnlich fand LOONEY⁵ bei Geisteskranken mit Muskelschlaffheit niedrige, bei katatonischer Muskelstarre erhöhte Blutkreatinwerte (Durchschnittszahlen 6,34 und 11,2 mg%: normal 6,98 mg%).

Bei Untersuchungen des Kreatiningehaltes von *Herzmuskeln* menschlicher Leichen hat CONSTABEL⁶ bei Schlaffheit des Muskels niedrigere Werte gefunden als in der Norm (bis herunter auf 60 gegen normal 170—180 mg%). Die infolge Aorteninsuffizienz hypertrophische Muskulatur des linken Ventrikels zeigte höhere Werte als der rechte Ventrikel (z. B. 175 gegen 130 mg%).

Überblickt man die zahlreichen Untersuchungen bei Muskelerkrankungen so scheint als allgemeingültig zunächst nur festzustehen: die niedrige Kreatininausscheidung bei Herabsetzung der Muskelmasse und die endogene Kreatinurie bei Degeneration der Muskulatur.

Beziehungen des Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsels zum Eiweißstoffwechsel, zum Gewebszerfall und zum Kohlenhydratstoffwechsel.

¹ BÜRGER, M.: Zitiert auf S. 945.

² WALTER u. GENZEL: Mschr. Psychiatr. **52**, 83 (1922). — LEVENE u. KRISTELLER: Zitiert auf S. 945. — RAPHAEL, TH. u. F. C. POTTER: J. nerv. Dis. **55**, 492 (1922). — RONCATO, A.: Kongreßzbl. inn. Med. **40**, 31 (1926).

³ KRAUSS, E.: Klin. Wschr. **1**, 1354 (1922). — Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 45 (1926). — FRÖHLICH u. H. H. MEYER: Arch. f. exper. Path. **79**, 55 (1916). — MEYER, E. u. WEILER: Münch. med. Wschr. **63**, 1525 (1916).

⁴ SAMMARTINO: Wien. Arch. klin. Med. **4**, 609 (1922).

⁵ HAMMETT, F. S.: J. amer. med. Assoc. **76**, 502 (1921). — LOONEY, J. M.: Amer. J. Physiol. **69**, 638 (1924).

⁶ CONSTABEL, FR.: Biochem. Z. **122**, 152 (1921).

Kreatinin entsteht, wie oben erwähnt, nicht aus dem Eiweiß der Nahrung, sondern nur aus dem Zerfall der Gewebe. Danach ist verständlich, daß bei Krankheiten, die mit *Steigerung des Gewebszerfalles* einhergehen, *erhöhte Kreatininausscheidung* beobachtet wird. (Gleichzeitig kommt es dabei meist zum Auftreten von (endogener) *Kreatinurie*).

So wurde im *Fieber* erhöhte Kreatininausscheidung gefunden¹ bei Scharlach, Diphtherie, Pneumonie, Erysipel usw.

Gleichzeitig findet sich im Fieber meist *Kreatinurie*, wie zuerst von SHAFFER² beobachtet wurde. Aber weder die Hyperkreatininurie noch die Kreatinurie sind obligate Begleiterscheinungen des Fiebers. Bei Wiederholungen von Fieberattacken pflegen die Kreatinwerte zu sinken³. Bei gewöhnlicher Angina, akutem fieberhaftem Darmkatarrh und Milchfieber beobachtete MEYER⁴ weder Steigerung des Kreatinins noch Auftreten von Kreatin. Auch beim Typhus fand er unter 8 Fällen 2, die trotz hoher Temperatur kein Kreatin ausschieden. Bei Tuberkulose ist der Kreatinkoeffizient in der Regel niedrig⁴ (15—18), wohl infolge der schwachen Entwicklung der Muskulatur.

Beim Zustandekommen der febrilen Störungen dürften verschiedene Momente mitwirken. Eines ist wohl der häufig gegebene Inanitionszustand, speziell der Mangel an Kohlehydraten (s. S. 949). Von Bedeutung ist jedenfalls auch die Temperaturerhöhung als solche. Die Angabe von MYERS und VOLOVIC⁵, daß die Kreatininausscheidung im wesentlichen der Temperatursteigerung parallel geht, trifft nach den mitgeteilten Beobachtungen MEYERS allerdings nicht allgemein zu. Andererseits wird Hyperkreatininurie auch bei experimenteller Hyperthermie beobachtet, z. B. nach Injektion von Tetrahydronaphthylamin bei Kaninchen⁶ (Kreatinurie wurde von RIESSER nach Wärmestich vermißt). Selbst künstliche Durchwärmung der Muskulatur mit Diathermie führt zu Störungen im Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsel. Das leitet zu der Vorstellung, daß die erhöhte Temperatur die Bildung von Kreatin oder wenigstens die Umbildung des Kreatin in Kreatinin im Muskel begünstigt. Das ist leicht verständlich, wenn es sich dabei, wie HAHN annimmt, um einen rein physikalisch-chemischen Vorgang handelt, denn ein solcher ist naturgemäß von der Temperatur abhängig. BÜRGER³ ist der Meinung, daß pyrogene Substanzen eine raschere Bildung des Kreatins aus einer kolloidalen Vorstufe im Muskel („Kreatinogen“) bewirken. Dafür spricht, daß nach Injektion von Tetrahydronaphthylamin der Kreatingehalt des Kaninchenmuskels zunimmt (RIESSER).

Auch Einschmelzung von Muskelsubstanz bzw. den „toxischen Eiweißzerfall“ bei fieberhaften Infektionen hat man für die Mehrausscheidung von Kreatinin und für die Kreatinurie verantwortlich gemacht⁷.

Parenterale Injektion von körperl- oder plasmafremdem Eiweiß (antitoxisches Serum, BENCE-JONESScher Eiweißkörper) kann ebenfalls zu Kreatinurie führen⁸.

¹ LEATHERS: J. of Physiol. **35**, 205 (1907). — KLERCKER, K. O. af.: Biochem. Z. **3**, 45 (1907). — Z. klin. Med. **68**, 22 (1909). — SHAFFER, P. A.: Amer. J. Physiol. **23**, 1 (1908). — BÜRGER, M.: Z. exper. Med. **12**, 1 (1921).

² SHAFFER, P. A.: Amer. J. Physiol. **23**, 1 (1908).

³ BÜRGER, M.: Klin. Wschr. **1**, 33, 87 (1923).

⁴ MEYER, E. Ch.: Zitiert auf S. 945. — RAPHAEL u. ELDRIDGE: Arch. int. Med. **27**, 604 (1921).

⁵ MYERS, V. C. u. VOLOVIC: J. of biol. Chem. **14**, 489 (1913).

⁶ RIESSER, O.: Arch. f. exper. Path. **80**, 183 (1916).

⁷ KLERCKER, O. af.: Z. klin. Med. **68**, 22 (1909). — SKUTETZKY: Dtsch. Arch. klin. Med. **103**, 423 (1911).

⁸ KRAUSS, E.: Klin. Wschr. **2**, 1354 (1922). — Dtsch. Arch. klin. Med. **137**, 257 (1921).

Auch bei *malignen Neubildungen* wurde Steigerung des Kreatinins und Auftreten von Kreatin im Urin beobachtet¹. Nach MEYER¹ scheint dabei Kreatinurie nur dann vorzukommen, wenn die Leber mitbeteiligt ist.

Eine beträchtliche Kreatinausscheidung beobachteten MARRIOTT und WOLF² bei der vermehrten Eiweißzersetzung, wie sie durch Eingabe von *Brombenzol* bei Hunden herbeigeführt wird.

Im Zustand des *Hungerns*³ steigt das *Gesamtkreatinin* regelmäßig an, indem *Kreatin* auftritt. Diese Kreatinurie ist beim Menschen fast gleichzeitig von F. G. BENEDICT⁴ und von CATHCART⁴ entdeckt worden. Sie wird auch bei Tieren beobachtet, so beim Kaninchen⁵, Hund⁶, Schaf⁷, Schwein⁸ und beim Meerschweinchen⁹.

Der Verlauf der Kreatinin- und Kreatinausscheidung im Hungerzustand ist nicht immer gleich. Als typisch kann gelten, daß die Kreatinurie am 1. bis 3. Hungertag beginnt, sich die ganze Hungerperiode hindurch fortsetzt (beim Menschen meist einige Dezigramme täglich) und sie sogar um einige Tage überdauert. Die Menge des Gesamtkreatinins ist dabei in der ersten Zeit meist erhöht; bei längerem Hungern nimmt sie mit dem Körpergewicht ab, so daß sie niedriger wird als in der Vorperiode. Die Ausscheidung des vorgebildeten Kreatinins kann sich dabei verschieden gestalten; sie kann zunächst unverändert sein, oder etwas erhöht oder auch herabgesetzt. Im weiteren Verlaufe wird sie regelmäßig niedriger als sie in der Vorperiode war. Muskeltätigkeit steigert im Hungerzustande die Kreatinausscheidung. — Von diesem Typus gibt es aber zahlreiche Abweichungen. Die Kreatinurie kann sogar vollständig ausbleiben. Individuelle und Speziesdifferenzen sowie die Art der Ernährung in der Vorperiode scheinen dabei eine Rolle zu spielen. Speziell beim Schwein wurde Kreatinurie öfters vermißt¹⁰. Schon Unterernährung kann zu Kreatinurie führen, so häufig bei Geisteskranken. Auch zugeführtes Kreatin wird im Hunger schlechter ausgenutzt. PEKELHARING und HOOGENHUYZE spritzten Hunden 200 mg Kreatin ein; bei wohlgenährten Tieren fanden sie im Urin 23—28 mg wieder, bei Hungertieren 143—190 mg. Im Hunger ändert sich auch der Kreatingehalt der Muskeln. Nach MYERS und FINE¹¹ nimmt er anfangs zu (beim Kaninchen bis auf 610 mg%), gegen Ende wieder ab bis auf 40—50% des Ausgangsgehaltes. LA MENDOLA¹² hat dagegen beim hungernden Hund keine Veränderung feststellen können. S. auch S. 939.

BENEDICT hat die Hungerkreatinurie so erklärt, daß das Kreatin aus der zerfallenden Muskulatur stammt. MENDEL und ROSE¹³ und vor allem MYERS und

¹ MAZZA: Morgagni **63**, 345 (1920). — v. HOOGENHUYZE u. VERPLOEGH: Hoppe-Seylers Z. **57**, 161 (1908). — MEYER, E. CHR.: Zitiert auf S. 945.

² MARRIOTT, W. MC. KIM u. C. G. L. WOLF: Biochem. Z. **7**, 213 (1907).

³ In Hungerversuchen muß, wie bei anderen Zuständen mit Acetonkörperausscheidung, deren störender Einfluß auf die Kreatin-Kreatinin-Bestimmung berücksichtigt werden [GRAHAM, G. u. E. P. POULTON: Proc. roy. Soc. Lond. **87**, 205 (1914)].

⁴ BENEDICT, F. G.: The influence of inanition on metabolism. Washington 1907. — BENEDICT, F. G. u. A. R. DEFENDORF: Amer. J. Physiol. **18**, 362 (1907). — CATHCART, E. P.: Biochem. Z. **6**, 109 (1907).

⁵ DORNER, G.: Hoppe-Seylers Z. **52**, 225 (1907). Weitere Literatur bei HUNTER: Zitiert auf S. 931.

⁶ UNDERHILL, F. P. u. J. S. KLEINER: J. of biol. Chem. **4**, 167 (1908). Weitere Literatur bei HUNTER: Zitiert auf S. 931.

⁷ HUNTER, A.: Quart. J. exper. Physiol. **8**, 13 (1914). — PALLADIN, A.: Pflügers Arch. **203**, 93 (1924).

⁸ STEENBOCK, H. u. E. G. GROSS: J. of biol. Chem. **36**, 265 (1918).

⁹ PALLADIN, A.: Arb. d. Büro f. Tierzucht. St. Petersburg 1916.

¹⁰ COLLUM, E. V. MC. u. H. STEENBOCK: J. of biol. Chem. **13**, 209 (1912/13).

¹¹ MYERS, V. C. u. FINE: J. of biol. Chem. **15**, 283 (1913).

¹² MENDOLA, LA: Kongreßzbl. inn. Med. **20**, 291 (1927).

¹³ BENEDICT, F. G.: Zitiert unter ⁴. — MENDEL, L. B. u. W. C. ROSE: J. of biol. Chem. **10**, 213 (1911/12).

FINE¹ haben sich dem angeschlossen. Das aus dem zerfallenden Muskel freiwerdende Kreatin würde sich ähnlich verhalten wie in den Organismus eingebrachtes; zum Teil würde es ausgeschieden, zum Teil in der übriggebliebenen Muskulatur abgelagert, zum Teil wahrscheinlich auf einem noch unbekannten Wege zerstört. Nach den Befunden von MYERS und FINE¹ und von LA MENDOLA¹ ist die beim Hungertode im Körper noch vorhandene Kreatinmenge zusammen mit dem während der Inanition ausgeschiedenen Kreatin und Kreatinin nur ein Bruchteil dessen (10—25%), was zu Beginn der Hungerperiode im Körper vorhanden gewesen sein muß.

Sehr bedeutungsvoll für das Zustandekommen der Hungerkreatinurie ist jedenfalls der *Mangel an Kohlehydraten*. Denn nach CATHCART² verschwindet die Kreatinausscheidung des hungernden Menschen, wenn man Kohlehydrate zuführt, nicht aber nach Verabreichung von Eiweiß oder Fett. MENDEL und ROSE¹ bestätigten diese Beobachtung; das Kaninchen und der Hund verhalten sich ebenso (WOLF und OSTERBERG). Auch Milchsäure und Glycerin hemmen — als Zuckerbildner — die Hungerkreatinurie (PALLADIN³). E. KRAUSS² hat in seinen Eiweißminimumversuchen beim Erwachsenen ebenfalls keine Kreatinurie gefunden. Umgekehrt wird unter den verschiedensten Bedingungen, bei welchen Kohlehydratmangel besteht oder die ordnungsmäßige Verwertung der Kohlehydrate gestört ist, Kreatinurie beobachtet. So außer im Hunger bei reiner Eiweiß-Fettkost (CATHCART), bei Abkühlung von Kaninchen im kalten Bade³, bei der Adrenalin-⁴ und Phlorrhizinglykosurie⁵, (nach LIEBEN und LÁSZLO⁶ hängt die Kreatinausscheidung bei Phlorrhizinglykosurie nicht direkt von der Störung des Kohlenhydratstoffwechsels ab, vielmehr von der Steigerung des Eiweißumsatzes), im Pankreasdiabetes⁷ und beim schweren menschlichen *Diabetes*^{3,8}. Bei leicht Zuckerkranken ohne Acetonkörperausscheidung wurde in der Regel keine Kreatinausscheidung gefunden, bei schwer Diabetischen ist sie — auch bei fleischfreier Kost — als eine nahezu regelmäßige Erscheinung beschrieben worden (einige Dezigramm pro Tag). In ganz schweren Fällen sahen BÜRGER und MACHWITZ⁸, daß Kreatinin völlig fehlte und nur Kreatin ausgeschieden wurde. — Jedoch stammen die Mitteilungen über die diabetische Kreatinurie größtenteils aus einer Zeit, da die störende Beeinflussung der Kreatinbestimmung durch die Acetessigsäure noch nicht bekannt war. — Auch die Veränderungen des Kreatins und Kreatinins bei der Phosphorvergiftung⁹ dürften mit Störungen des Kohlehydratstoffwechsels zusammenhängen.

Aus diesen Beobachtungen schien sich die einfache Deutung zu ergeben, daß auch die Hungerkreatinurie auf Kohlehydratmangel zurückzuführen ist. CATHCART nahm an, daß Kreatin im Organismus regelmäßig in größerer Menge ent-

¹ MYERS u. FINE: J. of biol. Chem. **10**, 213 (1911/12). — LA MENDOLA: Zitiert auf S. 948.

² CATHCART, E. P.: J. of Physiol. **39**, 311 (1909). — MENDEL, L. B. u. W. C. ROSE: J. of biol. Chem. **10**, 213 (1911/12). — KRAUSS, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 13 (1926).

³ PALLADIN, A.: Biochem. Z. **136**, 353 (1923); **161**, 139 (1925).

⁴ TSUJI, K.: Biochemic. J. **9**, 449 (1915).

⁵ CATHCART, E. P. u. R. TAYLOR: J. of Physiol. **41**, 276 (1910). — BENEDICT, S. R. u. E. OSTERBERG: J. of biol. Chem. **18**, 195 (1914). — KRAUSE, R. A. u. A. W. CRAMER: J. of Physiol. **40**, S. LXI. (1910).

⁶ LIEBEN, FR. u. D. LÁSZLO: Biochem. Z. **116**, 403 (1926).

⁷ ROSE, W. C.: J. of biol. Chem. **26**, 331 (1916).

⁸ SHAEFFER, P.: Amer. J. Physiol. **23**, 1 (1908). — KRAUSE, R. A.: Quart. J. exper. Physiol. **3**, 289 (1910). — TAYLOR, R.: Biochemic. J. **5**, 362 (1910). — GRAFE, E. u. CH. G. L. WOLF: Dtsch. Arch. klin. Med. **107**, 201 (1912). — BÜRGER, M. u. H. MACHWITZ: Arch. f. exper. Path. **74**, 222 (1913). — BAUMANN, M. u. H. N. HINES: J. of biol. Chem. **24**, 439 (1916). — LAURITZEN, M.: Z. klin. Med. **90**, 376 (1921).

⁹ LEFMAN, G.: Hoppe-Seylers Z. **57**, 476 (1908).

stehe und zu einem synthetischen Prozeß verwendet werde; dazu sei aber die Anwesenheit genügender Menge von Kohlehydrat nötig; fehlen diese, so wird das Kreatin unverändert ausgeschieden. MENDEL und ROSE stellten die Hypothese auf, daß die Kohlehydrate zur Umwandlung des Kreatins in Kreatinin notwendig seien.

Doch liegen die Dinge keineswegs so klar und eindeutig, wie es anfangs schien. Einige der älteren Angaben über das Vorkommen von Kreatin sind deshalb nicht einwandfrei, weil der störende Einfluß der Acetonkörper auf die Kreatin-Kreatininbestimmung nicht berücksichtigt worden war; auch die Gegenwart von Zucker in größeren Mengen kann die Bestimmung beeinträchtigen. GRAHAM und POULTON¹ fanden bei kohlehydratfreier Eiweiß-Fettkost, beim Menschen keine Kreatinurie, und andere Autoren konnten die Hungerkreatinurie bei Hunden auch durch Zufuhr von Eiweißkörpern zum Verschwinden bringen, so ROSE, DIMMITT und CHEATHAM¹ beim Menschen (durch Eier), WOLF und OSTERBERG² sowie PALLADIN³ beim Hund. Beim Meerschweinchen und beim Kaninchen gelingt das nicht (PALLADIN). Die Wirkung der Eiweißzufuhr ist wahrscheinlich durch Neubildung von Zucker zu erklären. Ganz unübersichtlich sind die Ergebnisse in Versuchen am Schwein².

UNDERHILL und BAUMANN³ haben die Frage geprüft, wie weit die bei Kohlehydratmangel eintretende *Acidose* an der Kreatinausscheidung beteiligt sei. Sie konnten beim Kaninchen durch Hafer- und Kornfütterung, die zu saurer Reaktion des Harnes führt, Kreatinurie erzeugen und dann durch Infusion von Alkali wieder zum Verschwinden bringen. Trotzdem kann die *Acidose* nicht für die verschiedenen Formen der Kreatinurie verantwortlich gemacht werden. Beim Phlorrhizinkaninchen gelang die Unterdrückung der Kreatinausscheidung durch Alkali nicht. Alkalose verursachte ebenfalls Kreatinurie. DENIS und MINOT⁴ haben bei Kindern und Frauen keinen wesentlichen Einfluß von Alkaligaben auf die Kreatinurie gesehen. Zu ähnlichen negativen Ergebnissen kamen SAWYER, STEVENS und BAUMANN⁴ sowie GAMBLE und GOLDSCHMIDT. PALLADIN⁵ konnte bei Phlorrhizinhunden keinen Parallelismus zwischen Ketonurie und Kreatinurie feststellen. Der *Acidose* kann daher höchstens ein unterstützender Einfluß auf die Ausscheidung von Kreatin zuerkannt werden.

Das ist um so bemerkenswerter, als eine Verschiebung der H-Ionenkonzentration nach der sauren Seite die Anhydrierung des Kreatins eher begünstigen sollte, und umgekehrt.

BENEDICT und OSTERBERG⁶ haben beim Phlorrhizindiabetes so reichliche Mengen von Eiweiß zugeführt, daß die Tiere annähernd ins N-Gleichgewicht kamen. Trotzdem blieb die Kreatinurie bestehen. ROSE⁶ hat diesen Befund für den Pankreasdiabetes bestätigt. BENEDICT und OSTERBERG schließen aus diesen Versuchen, daß die Kohlehydrate die Kreatinurie nicht dadurch unterdrücken, daß sie das Muskeleiweiß vor dem Zerfall schützen, sondern daß ihre Wirkung

¹ GRAHAM, G. u. E. P. POULTON: Proc. roy. Soc. Lond. **87**, 205 (1914). — ROSE, W. C., F. W. DIMMITT u. P. N. CHEATHAM: J. of biol. Chem. **26**, 339 (1916). — WOLF, C. G. L. u. E. OSTERBERG: Biochem. Z. **35**, 329 (1911).

² COLLUM, E. V. MC u. D. R. HOAGLAND: J. of biol. Chem. **16**, 317 (1913/14). — STEENBOCK, H. u. E. G. GROSS: Ebenda **36**, 265 (1918).

³ UNDERHILL, F. P.: J. of biol. Chem. **27**, 127 (1916). — UNDERHILL, F. P. u. E. J. BAUMANN: Ebenda **27**, 151 (1916).

⁴ DENIS u. MINOT: J. of biol. Chem. **37**, 245 (1919). — SAWYER, M., F. A. STEVENS u. L. BAUMANN: Amer. J. Dis. Childr. **15**, 1 (1918).

⁵ PALLADIN, A.: Biochem. Z. **136**, 359 (1923).

⁶ BENEDICT, S. R. u. E. OSTERBERG: Zitiert auf S. 949. — ROSE, W. J.: J. of biol. Chem. **26**, 331 (1916).

eine mehr direkte sein muß. Sie nehmen mit CATHEART an, daß Kreatin normalerweise in beträchtlichen Mengen entstehe; im Körper des Normalen werde es zu einem erheblichen Teile verwertet und dabei zerstört; dieser Vorgang sei von der gleichzeitigen Verwertung von Kohlehydraten abhängig. Finde diese — wie im Phlorrhizindiabetes — nicht statt, so werde auch das Kreatin nicht verwertet und deshalb ausgeschieden. Die im menschlichen Diabetes mitunter beobachtete gleichzeitige Herabsetzung des vorgebildeten Kreatinins bleibt auf diesem Wege aber unerklärt. — HUNTER¹ macht darauf aufmerksam, daß die Entstehung großer Kreatinmengen beim experimentellen Diabetes nicht ohne weiteres auf den normalen Organismus übertragen werden darf.

Eine Reihe von Beobachtungen scheint darauf hinzuweisen, daß *Kreatin* auch aus *Nahrungseiweiß* entstehen kann. Nach McCOLLUM und STEENBOCK², STEENBOCK und GROSS³ ist dabei die Art des zugeführten Proteins von wesentlicher Bedeutung. Sie fanden beim Schwein Kreatinurie nach reichlicher Zufuhr bestimmter Eiweißkörper (Leinsamenmehl, Casein), nach anderen dagegen nicht. DENIS und ihre Mitarbeiter⁴ haben ferner bei verschiedenen Formen der Kreatinurie (Kinder, Basedowsche Krankheit) einen unmittelbar steigernden Einfluß zugeführten Eiweißes auf die Kreatinausscheidung gefunden. GIBSON und MARTIN⁵ haben denselben Befund bei Muskelpseudohypertrophie erhoben. POWIS und RAPER⁶ haben bei Kindern allerdings keinen Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Kreatinurie feststellen können, und bei erwachsenen Männern führt auch sehr abundante Eiweißzufuhr nicht zum Auftreten von Kreatin. Nach Hungerperioden kann sogar die bestehende Kreatinurie durch Eiweißzufuhr (Eier) zum Verschwinden gebracht werden (s. S. 950). Maßgebend für diese differenten Resultate dürfte u. a. das verschiedene Bindungsvermögen der Muskulatur für Kreatin sein. Ferner scheint nur dasjenige Eiweiß steigernd auf eine Kreatinurie wirken zu können, das sofort zersetzt wird; nach einer Hungerperiode wird aber zugeführtes Eiweiß vor allem zum Ansatz verwendet. HUNTER¹ betont, daß man aus der Kreatinzunahme nach Eiweißzufuhr keineswegs folgern dürfe, daß dieses Kreatin aus dem gegebenen Eiweiß entstanden, also „*exogen*“ im eigentlichen Sinne sei. Die Verhältnisse könnten hier ähnlich liegen wie bei der Steigerung der Harnsäureausscheidung durch Eiweißzufuhr. Es könnte sich um eine Reizwirkung des zugeführten Eiweißes auf den Stoffwechsel handeln, die vielleicht mit der spezifisch-dynamischen Wirkung zusammenhängt.

Beziehungen des Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsels zu den *endokrinen Organen*.

Eine besondere Bedeutung scheint der *Schilddrüse* zuzukommen. Bei Basedowscher Krankheit hat SHAFFER⁷ starke Abnahme des Harnkreatinins mit gleichzeitigem Auftreten von Kreatin beobachtet. Die Gesamtkreatininausscheidung entspricht derjenigen von Gesunden. Danach dürfte hier an eine Störung des Anhydrierungsprozesses zu denken sein. Die Kreatinurie bei Hyperthyreose ist allseits bestätigt worden⁸. KOTTMANN hat sie in ausgesprochenen

¹) HUNTER, A.: Zitiert auf S. 931.

²) McCOLLUM, E. V. u. H. STEENBOCK: J. of biol. Chem. **13**, 209 (1912/13). — STEENBOCK, H. u. E. G. GROSS: Zitiert auf S. 950.

³) DENIS, W.: J. of biol. Chem. **29**, 447 (1917). — DENIS, W. u. J. G. KRAMER: Ebenda **30**, 189 (1917). — DENIS, W. u. A. S. MINOT: Ebenda **37**, 245 (1919).

⁴) GIBSON, R. B. u. F. T. MARTIN: Zitiert auf S. 939. — F. POWIS u. H. S. RAPER: Biochem. J. **10**, 363 (1916). — HUNTER, A.: Zitiert auf S. 931.

⁵) SHAFFER, P. A.: Amer. J. Physiol. **23**, 1 (1908).

⁶) FOLSCHECH: Arch. f. exper. Path. **58**, 112 (1908). — DENIS, W.: J. of biol. Chem. **30**, 47 (1917). — SANGER, B. J. u. L. BAUMANN: Med. Chir. N. Amer. **4**, 1393 (1921). — HARDING, V. J. u. V. H. GARBLER: J. of biol. Chem. **54**, 579 (1922).

Fällen von Basedowscher Krankheit niemals vermißt. ISEKE¹ schreibt ihr eine diagnostische Bedeutung zu. Zufuhr von Schilddrüsensubstanz steigert beim Schwein die Kreatinurie², bei einzelnen Tieren sogar sehr beträchtlich, z. B. von 160 auf 720 mg. Beim Kaninchen fand SCHENK² nach Fütterung mit Schilddrüsenextrakten eine bedeutende, der N-Steigerung gleichlaufende Vermehrung der Kreatininausscheidung. ROUX und TAILLANDIER³ sahen nur geringe Wirkung.

Bei Kretinen fand SCHOLZ⁴ niedrige Kreatininmengen im Harn. Beim kindlichen Myxödem ist nach BEUMER und ISEKE¹ die sonst in diesem Lebensalter physiologische Kreatinurie vermindert oder fehlt ganz, was auch diagnostisch verwertet werden kann. Nach Schilddrüsendarreichung tritt Kreatinurie auf, bzw. sie nimmt zu. Es handelt sich dabei nicht etwa um eine Ausschwemmung, denn die Wirkung setzt später ein als die Harnflut. — Die Untersucher der Mayo-Klinik⁵ berichten ebenfalls über eine vorübergehende, der N-Steigerung parallel gehende Kreatinausscheidung nach Anwendung von *Thyroxin*: sie sind aber geneigt, diese Erscheinung auf eine Auswaschung von Muskelkreatin zurückzuführen, ebenso eine leichte Vermehrung des Kreatinins. — Bei Kaninchen sah SCHENK⁶ nach Schilddrüsenexstirpation die Kreatininausscheidung, manchmal auch das Blutkreatinin, absinken, nach Zufuhr von Schilddrüsenextrakten wieder ansteigen. Y. TAKAHASI fand bei thyreoektomierten Hunden Herabsetzung der Kreatin- und Kreatininausscheidung. Schilddrüsendarreichung brachte beide zum Ansteigen⁷.

Auch die *Hypophyse* scheint einen Einfluß zu haben. RAUTH⁸ fand in zwei Fällen von Dystrophia adipogenitalis nicht nur einen der Fettsucht entsprechenden niedrigen Kreatininkoeffizienten, sondern auch ein Parallelgehen der Kreatininausscheidung mit der N-Ausscheidung, im Gegensatz zum Verhalten beim Gesunden. Nach ROUX und TAILLANDIER⁹ soll Injektion von Extrakt der Hypophyse — besonders des Hinterlappens — bei Kaninchen die Ausscheidung von Kreatinin und Kreatin steigern.

Epithelkörperchen. Bei der Tetanie nach Exstirpation der Epithelkörperchen sind von einer Reihe von Autoren Veränderungen im Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsel gefunden worden. Doch sind die Angaben höchst widerspruchsvoll: auch bleibt zweifelhaft, ob festgestellte Veränderungen direkt auf das Fehlen der Epithelkörperchen zu beziehen sind oder auf die tetanischen Muskelkrämpfe. Mehrere Untersucher haben Kreatinurie beschrieben¹⁰. Nach FRONTALI¹¹ soll diese mit einer Abnahme des Kreatingehaltes der Muskeln einhergehen, woraus er schließt, daß das Kreatin des Harns direkt aus der Muskulatur stammt. HENDERSON¹¹ dagegen hat umgekehrt einen erhöhten Gehalt der Muskeln an Kreatin gefunden. PALLADIN und GRILICHES¹² haben auch bei dem durch Guanidinvergiftung her-

¹ BEUMER u. ISEKE: Berl. klin. Wschr. **57**, 178 (1920). — ISEKE, C.: Mtschr. Kinderheilk. **21**, 337 (1921).

² GROSS, E. G. u. H. STEENBOCK: J. of biol. Chem. **41**, 45 (1921). — SCHENK, P.: Arch. f. exper. Path. **95**, 45 (1922). — Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1922**, 376.

³ ROUX u. TAILLANDIER: Internat. Beitr. Path. u. Ther. d. Ernährstörg. **5**, 287 (1914).

⁴ SCHOLZ: Z. exper. Path. **2** (1905).

⁵ BOOTHBY, W. M., L. SANDIFORD, K. SANDIFORD u. J. SLOSSE: in Asher-Spiro, Erg. Physiol. **24**, 728 (1925).

⁶ SCHENK, P.: Arch. f. exper. Pat. **95**, 45 (1922). Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1922**, 376.

⁷ TAKAHASI, Y.: S. Kongr. Zbl. inn. Med. **45**, 751 (1927).

⁸ RAUTH, W.: Endocrinology **7**, 313 (1923).

⁹ ROUX ET TAILLANDIER: Zitiert unter ³.

¹⁰ UNDERHILL u. SAKI: J. of biol. Chem. **5**, 225 (1908). — GREENWALD, J.: Amer. J. Physiol. **28**, 103 (1911). — BURNS: Quart. J. exper. Physiol. **10**, 361 (1916).

¹¹ FRONTALI, G.: Arch. Internat. Physiol. **13**, 431 (1913). — HENDERSON: J. Physiol. **52**, 1 (1918).

¹² PALLADIN, A. u. L. GRILICHES: Biochem. Z. **146**, 458 (1924).

begeführten tetanieartigen Symptomenkomplex Kreatinurie und Zunahme des Muskelkreatins beschrieben, bei gleichzeitiger Abnahme des Gesamtguanidinhaltiges. TAKAHASI¹ wieder berichtet von einem Absinken der Kreatinausscheidung, das schon im Stadium der Latenz beginne und mit Eintritt der tetanischen Erscheinungen bis auf Null gehe, unter gleichzeitigem Anstieg des Kreatinins.

HAMMETT² fand, daß Zusatz von frischer Nebenschilddrüse die Bildung von Kreatinin in Muskelextrakten hemmt. — Fütterung von Nebenschilddrüsenextrakt bei Ratten verursacht nach D. WOODMAN³ eine Zunahme der Kreatin- und Abnahme der Kreatininausscheidung; das Muskelkreatin änderte sich nicht.

Der Einfluß der *Sexualdrüsen* spielt jedenfalls die Hauptrolle bei den Besonderheiten des Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsels beim weiblichen Geschlecht, besonders auch während der Gravidität und im Puerperium (s. S. 941). — READ fand bei Eunnuchen eine beträchtliche Zunahme von Kreatinin und Kreatin. McNEAL⁴ berichtet über Kreatinurie bei Männern mit Störungen des Sexualapparates (Kastration, Hodenmißbildungen).

Nach ROUX und TAILLANDIER soll Injektion von Adrenalin bei Kaninchen die Kreatininausscheidung steigern, während Läsion der *Nebennieren* eine Verminderung des Kreatinins und eine Vermehrung des Kreatins bewirkt. PALLADIN und TICHWINSKAYA fanden nach großen Adrenalingaben Kreatinurie und Steigerung des Harnkreatinins⁵.

Die Beeinflussung durch den Inselapparat des *Pankreas* ergibt sich aus den Störungen im Verlauf des experimentellen und des natürlichen Diabetes (s. S. 949).

Beziehungen zur Leber scheinen *keine* besondere Rolle zu spielen. SALASKIN und ZALESKI sowie TOWLES und VOEGTLIN⁶ haben gefunden, daß Hunde mit Eckseher Fistel noch das Vermögen der Kreatininbildung besitzen. Bei Vögeln ist Leberausschaltung ohne Einwirkung auf den Kreatinstoffwechsel. Wichtiger noch sind die Ergebnisse von MANS und MAGATH⁷. Diese Forscher fanden nach vollständiger Exstirpation der Leber beim Säugetier längere Zeit keine Veränderung des Blutkreatinins (während der Blutharnstoff in der Regel absinkt). Erst wenn die Nierentätigkeit versagt, nimmt es allmählich zu; bei gleichzeitiger Entfernung der Nieren steigt es rascher und deutlicher an. MANS und MAGATH ziehen daraus den Schluß, daß die Leber keine spezifische Rolle im Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsel spielt.

Gegen eine wesentliche Beteiligung der Leber spricht schon der geringe Gehalt dieses Organs an beiden Stoffen (beim Hund nur 21–28 mg% Kreatin und 2,8 mg% Kreatinin). Auch die wohlbegründete Annahme, daß sie aus Arginin entstehen, verträgt sich schwer mit einer Bildung gerade in der Leber, die als arginaserichstes Organ das Arginin rasch zu Ornithin und Harnstoff zersetzen dürfte. All das spricht dafür, daß Kreatin und Kreatinin Produkte eines „anhepatischen“ Stoffwechsels sind.

¹ TAKAHASI: Zitiert S. 952.

² HAMMETT, F. S.: J. of biol. Chem. **48**, 143 (1921).

³ WOODMAN, D.: Biochem. J. **19**, 595 (1925).

⁴ READE: J. of biol. Chem. **42**, 284 (1921). — McNEAL: Amer. J. med. Sci. **164**, 222 (1922).

⁵ PALLADIN, A. u. W. TICHWINSKAYA, Pflügers Arch. **210**, 436 (1925).

⁶ SALASKIN u. ZALESKI: Hoppe-Seylers Z. **23**, 545 (1900). — TOWLES u. VOEGTLIN: J. of biol. Chem. **10**, 479 (1911). — MANS, FRITZ u. TH. B. MAGATH: Asbest Spores Eng. Physiol. **23**, 212 (1924).

⁷ MINKOWSKI, O.: Arch. É. exper. Path. **31**, 41 (1886). — NIELSEN, D. u. W. C. MACKIE: J. Physiol. **45**, 115 (1912).

Die Erfahrungen am Krankenbett haben ebenfalls nur wenig Anhaltspunkte für Beziehungen zur Leber gegeben. VAN HOOGENHUYZE und VERPLOEGH¹ sowie LEFMANN¹ haben auf das Vorkommen von Kreatinurie bei Leberinsuffizienz hingewiesen, und MEYER¹ gibt an, daß bösartige Geschwülste nur dann mit Kreatinurie einhergehen, wenn die Leber mitbeteiligt ist. Aber bei solch schweren Leberaffektionen liegt wohl fast immer besonders ausgesprochene Unterernährung vor, die für sich allein Kreatinausscheidung herbeiführt. J. FEIGL und H. LUCE¹ haben von sehr starken Steigerungen des Kreatin- und Kreatininhalt des Blutes bei akuter Leberatrophie berichtet (z. B. Kreatinin 16 mg%, Kreatin 34,8 mg%). Die Kreatininvermehrung könnte durch gleichzeitige Niereninsuffizienz bedingt sein. Die Kreatinämie ist noch nicht genügend erklärt (Zerfall von Muskelsubstanz?). PALLADIN und KUDRJAWZEWA¹ haben im Harn P-vergifteter Kaninchen Kreatin und erhöhten Kreatiningehalt gefunden. Vor allem war auch der Kreatiningehalt der Muskeln erhöht.

Milzexstirpation steigert nach PALLADIN² die Kreatininausscheidung des Kaninchens.

Beziehungen zu den Nieren. Auf Grund ihres Befundes, daß Blut zwar Kreatin, aber kein Kreatinin enthalte, sind BEHRE und BENEDICT³ zu dem Schluß gekommen, das *Kreatinin* des Harnes werde erst *in der Niere gebildet*. Nach der seither gelungenen Isolierung von Kreatinin aus Blut (s. oben S. 932) ist dieser Anschauung die Grundlage entzogen.

Auf jeden Fall aber ist die Niere das weitaus wichtigste *Ausscheidungsorgan* für das *Kreatinin*. Bei *Niereninsuffizienz* kann diese Funktion der Niere geschädigt sein. O. NEUBAUER⁴ hat eine Belastung der Niere mit Kreatinin als Funktionsprüfung für die Leistungsfähigkeit der Nieren vorgeschlagen. Das Kreatinin ist dafür besonders geeignet, als körpereigener, dabei leicht bestimmbarer Stoff, dessen Ausscheidung von der Nahrungszufuhr und anderen äußeren Bedingungen fast unabhängig ist. Von 1,5 g per os gegebenen Kreatinins („Ilun“ Baeyer) wird von normalen Nieren innerhalb der ersten 6 Stunden mindestens die Hälfte (50—90%) wieder mit dem Harn ausgeschieden. Eine schlechtere Ausscheidung beweist eine Störung der Nierenfunktion, wie sie bei doppelseitigen Nierenerkrankungen, auch bei schweren Stauungszuständen vorkommt. Man kann das Kreatinin auch intravenös zuführen. — Wenn bei höheren Graden von Niereninsuffizienz das im Körper gebildete Kreatinin nicht genügend ausgeschieden werden kann, so häuft es sich wie andere harnpflichtige Stoffwechselschlacken im Blut und in den Geweben an⁵. Man findet dann im Blutserum Werte, die 1,5 mg% erheblich überschreiten, bis zu 20 mg% und mehr. Steigerungen über 2,5 mg% findet man nur bei Nierenerkrankungen⁶. Die von FEIGL und LUCE bei akuter

¹ VAN HOOGENHUYZE u. VERPLOEGH: Hoppe-Seyler's Z. **57**, 161 (1908). — LEFMANN: Ebenda **57**, 476 (1908). — MEYER, CHR. E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **134**, 219 (1920). — FEIGL, J. u. H. LUCE: Biochem. Z. **79**, 162 (1917). — PALLADIN, A. u. A. KUDRJAWZEWA: Hoppe-Seyler Z. **136**, 45 (1924).

² PALLADIN, A. u. L. PALLADIN: Biochem. Z. **161**, 104 (1925).

³ BEHRE, J. ALLEN u. ST. R. BENEDICT: J. of biol. Chem. **52**, 11 (1922).

⁴ NEUBAUER, O.: Münch. med. Wschr. **61**, 857 (1914). — BERGHOLTZ, P.: I. Diss. München 1916. — MAJOR: J. Amer. med. soc. **80**, 384 (1923). — ÖCKERBLAD, N. F.: J. of Urol. **14**, 477 (1925).

⁵ NEUBAUER, O.: Zitiert unter ⁴. — FOLIN, O. u. DENIS: J. of biol. Chem. **17**, 487 (1914). — MYERS u. FINE: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **11**, 132 (1914); **20**, 391 (1915). — ROSENBERG: Münch. med. Wschr. **63**, 928 (1916). — HUNTER u. CAMPBELL: J. of biol. Chem. **34**, 5 (1918).

⁶ MYERS u. LOUGH: Arch. Internat. Med. **16**, 536 (1915). — FEINBLATT, H. M.: Amer. J. med. Sci. **166**, 249 (1923). — Siehe auch P. FONTAINE u. P. INGELBRECHT, Ann. Méd. **14**, 470 (1923). — ALEXANDRESCO-DERSCA, C. V. CIOCALTE u. A. TOCILESCU: Kongr.-Zbl. inn. Med. **41**, 87 (1926). — UDAONDO, C. B. u. O. CATALANO: Kongr.-Zbl. inn. Med. **44**, 76 (1926). — MENASCÉ, R.: Ebenda **44**, 274 (1926). — TURRIES, J.: Ebenda **44**, 824 (1927).

Leberatrophie gefundenen starken Vermehrungen dürften auch von gleichzeitigen Nierenveränderungen abhängig sein (s. S. 954). Der Vorteil der Bestimmung des Kreatinins im Blute vor der des Harnstoffes oder des Rest-N bei der Erkennung der Niereninsuffizienz liegt wieder in der technischen Einfachheit und in der relativen Unabhängigkeit von der Ernährung¹. Steigerung des Rest-N, des Blutharnstoffes, der Blutharnsäure und des Blutkreatinins brauchen übrigens nicht miteinander parallel zu gehen. Die Angabe von TURRIÈS², daß regelmäßig als erste Substanz Harnsäure, als zweite Harnstoff, als letzte Kreatinin retiniert wird, dürfte oft, aber nach eigenen Erfahrungen durchaus nicht immer zutreffen. Eine erhebliche Steigerung des Blutkreatinins, etwa über 3 mg, bedeutet fast stets eine schlechte Prognose, auch wenn die Steigerung des Rest-N nicht sehr bedeutend ist. Werte über 5 mg zeigen meist einen baldigen tödlichen Ausgang an (MYERS und LOUGH³).

Ähnlich wie eine Steigerung im Blut ist auch eine Vermehrung in Punktionsflüssigkeiten zu bewerten. Praktische Bedeutung kommt vor allem der Bestimmung des Kreatinins im Liquor cerebrospinalis zu (zur Unterscheidung von Urämien von Meningitiden usw.).

Die Menge des *Kreatins* im Blute braucht auch bei schwerer Niereninsuffizienz nicht gesteigert zu sein. Das ist leicht verständlich, da das Kreatin kein harnpflichtiges Endprodukt, sondern ein intermediäres Produkt ist. Es bedarf vielmehr einer besonderen Erklärung, warum in manchen Fällen von Urämie doch neben der Vermehrung des Kreatinins auch sehr beträchtliche Zunahmen des Kreatins vorkommen können. Es müssen hier außer der einfachen Retention noch andere Stoffwechselveränderungen vorliegen. Vielleicht sind es dieselben Störungen, die sonst zu Kreatinurie führen, die bei insuffizienten Nieren eine Anhäufung dieses Stoffes im Blut bewirken. Auch daran kann gedacht werden, daß bei einer Retention des Kreatinins wegen des Bestehens eines Gleichgewichtszustandes sekundär die Anhydrierung des Kreatins gehemmt ist.

Störungen finden sich ferner bei verschiedenen experimentellen *Avitaminosen*. Fast regelmäßig wurde eine Zunahme des Kreatingehaltes des Muskels gefunden: ferner Kreatinurie und eine oft sehr bedeutende Zunahme des Gesamtkreatinins des Harns. Solche Beobachtungen wurden gemacht beim experimentellen Skorbut des Meerschweinchens³ (Mangel an Vitamin C), beim Kaninchen bei einer von Vitamin C freien Ernährung⁴, ferner bei der Beriberi der Ratten und der Polyneuritis der Taubenavitaminose⁴.

Bildung des Kreatins und Kreatinins im Organismus. Da der Organismus auch bei völlig kreatin- und kreatininfreier (fleischfreier) Ernährung große Mengen von Kreatin enthält (s. oben S. 935) und recht beträchtliche Mengen von Kreatinin ausscheidet, so müssen beide Substanzen in ihm gebildet werden. Bei der nahen Verknüpfung beider Substanzen — Kreatinin ist als Umwandlungsprodukt des Kreatins anzusehen (s. oben S. 936) — leiten sich beide offenbar von derselben Muttersubstanz ab. Nach den Mengenverhältnissen muß eine Entstehung aus Eiweiß angenommen werden, mindestens für den N beider Substanzen. Es ist aber bisher noch nicht gelungen, festzustellen, aus welchem Baustein oder aus welchen Bausteinen des Eiweißmoleküls sie entstehen. Eine Reihe von Möglichkeiten ist diskutiert worden:

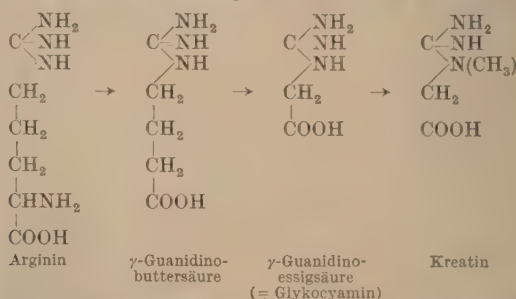
¹ CHACE, A. F. u. V. C. MYERS: J. Amer. med. Assoc. **67**, 929 (1916).

² TURRIÈS, J.: Gaz. Hop. **99**, 1237 (1926). — MYERS u. LOUGH: Zitiert auf S. 954.

³ PALLADIN, A. u. A. KUDRJAWZEWA: Biochem. Z. **152**, 373 (1924).

⁴ KUDRJAWZEWA, A.: Hoppe-Seylers Z. **136**, 89 (1924); **141**, 105 (1924).

1. Nach der chemischen Struktur liegt weitaus am nächsten eine Bildung aus dem *Arginin*, dem Eiweißbaustein, der die Guanidingruppe vorgebildet enthält. Auf dem Papier stößt die Ableitung des Kreatins aus dem Kreatinin auf keinerlei Schwierigkeiten¹. Wenn man die im allgemeinen gültigen Regeln der Desaminierung und des Fettsäurenabbaues auf das Argininmolekül anwendet, so kommt man über die Guanidino-buttersäure zur Guanidino-essigsäure; diese würde durch einfache Methylierung Kreatin (= Methyl-guanidino-essigsäure) liefern. Methylierung ist ein Vorgang, der im Tierkörper vielfach beobachtet wird und speziell für den vorliegenden Fall direkt erwiesen wurde; denn eingeführte Guanidinoessigsäure wird im Tierkörper zum Teil in Kreatin übergeführt².



Als Stütze für die vorliegende Hypothese kann man anführen, daß die Muskeln mancher wirbelloser Tiere (Crustaceen, Mollusken, Insekten) kein Kreatin (Kreatin-phosphorsäure) enthalten, an seiner Stelle aber Arginin, u. zw. dieses ebenfalls in lockerer Bindung an Phosphorsäure³ (siehe oben S. 943). Man kann sich vorstellen, daß im Laufe der phylogenetischen Entwicklung das Kreatin als Umwandlungsprodukt des Arginins dessen Funktion übernommen hat. Ferner liegt eine Mitteilung von JANSEN⁴ vor, daß die Bildung von Kreatin im tonisch kontrahierten Froschmuskel mit einer entsprechenden Abnahme des Arginingehaltes einhergeht. In der Zwischenzellflüssigkeit von Heringstestikeln kommt Kreatinin neben Agmatin, einem sicheren Abbauprodukt des Arginins, vor⁵.

Als bewiesen müßte der angegebene Weg gelten, wenn Arginin und alle angenommenen Zwischenprodukte bei der Einführung in den Organismus in Kreatin (oder Kreatinin) übergehen würden. Dieser Nachweis konnte aber nur für die Guanidinoessigsäure erbracht werden, und auch bei dieser erfolgt der Übergang nur sehr unvollständig.

Zahlreiche Versuche sind mit Zufuhr von Arginin ausgeführt worden. Es wurden nur negative oder zweifelhafte Resultate erhalten⁶. Die geringe Vermeh-

¹ KNOOP, F.: Hoppe-Seylers Z. **67**, 485 (1910). — NEUBAUER, O.: Abderhaldens Biochem. Handlexikon **4**, 386 (1911).

² JAFFÉ, M.: Hoppe-Seylers Z. **48**, 430 (1906). — DORNER, G.: Ebenda **52**, 225 (1907). — PALLADIN, A. u. WALLENBURGER: C. r. Soc. Biol. **78**, 11 (1915). — THOMPSON, W. H.: J. Physiol. **51**, 111 (1917). — BAUMANN, L. u. H. M. HINES: J. of biol. Chem. **31**, 549 (1917). — GIBSON, R. B. u. F. T. MARTIN: J. of biol. Chem. **49**, 319 (1921).

³ KUTSCHER, F.: Z. Biol. **64**, 240 (1914). — ACKERMANN, D.: Ebenda **71**, 193 (1920); **73**, 319 (1921); **74**, 67 (1922). — MEYERHOF, O. u. LOHMANN: Naturwiss. **16**, 47 (1908); Biochem. Z. **196**, 22 (1928).

⁴ JANSEN, B. C. P.: Arch. néerl. Physiol. **1**, 618.

⁵ STEUDEL, H. u. SUZUKI: Hoppe-Seylers Z. **127**, 1 (1923).

⁶ JAFFÉ, M.: Zitiert unter ². — BAUMANN, L. u. J. MARKER: J. of biol. Chem. **22**, 49 (1915). — BAUMANN, L. u. H. M. HINES: Ebenda **35**, 75 (1918). — LIEBEN, FR. u. D. LÁSZLO: Biochem. Z. **176**, 403 (1926). — ROSE, W. C. u. K. G. COOK: J. of biol. Chem. **64**, 325 (1925).

rung des Harnkreatins, die THOMPSON¹ bei Hunden, Kaninchen und Vögeln, GROSS und STEENBOCK¹ bei Schweinen beobachtet haben (nur wenige Prozente des eingeführten Arginins), können durch Versuchsfehler oder durch Reizwirkung auf den Eiweißstoffwechsel gedeutet werden (HUNTER). Auch die Zunahme des Totalkreatinins nach Argininzusatz zu Leberbrei und zu durchströmten Organen, über die INOUE¹ berichtete, ist zu gering, um beweiskräftig zu sein. FELIX und TOMITA² haben in Leberdurchblutungsversuchen den nicht hydrolytisch aufgespaltenen Teil des zugesetzten Arginins quantitativ wieder zurückgewonnen, so daß ein andersartiger Abbau gar nicht in Betracht kommen konnte. Diese im wesentlichen negativen Resultate der Argininzufuhr schließen allerdings den oben angenommenen Weg keineswegs aus. Es ist ja bekannt, daß Kreatinin nicht aus Nahrungsprotein entsteht, sondern nur aus dem zersetzten Eiweiß von Organen, wahrscheinlich sogar nur von bestimmten Organen (Muskeln). Das Arginin des Nahrungseiweißes und ebenso als solches zugeführtes Arginin unterliegt wahrscheinlich, soweit es nicht zur Eiweißsynthese herangezogen wird, sofort der Wirkung der Arginase, vor allem in der Leber. Diese spaltet es in Ornithin und Harnstoff und zerstört so die zur Umbildung in Kreatin notwendige Guanidingruppe. Somit ist ein positives Ergebnis bei Zufuhr von Arginin oder Eiweiß von vornherein gar nicht zu erwarten. Der Argininabbau in den Organen, besonders in den arginasefreien (Muskeln), könnte doch den angenommenen Weg einschlagen. Auch von einem anderen Gesichtspunkte aus sind die negativen Versuchsergebnisse verständlich: Kreatin ist kein Endprodukt, sondern ein Zwischenprodukt, das offenbar noch eine wichtige Funktion im Organismus hat. Derartige Substanzen werden aber allgemein nicht nach dem Angebot von Ausgangsmaterial, sondern nach dem jeweiligen Bedarf gebildet (z. B. Adrenalin, Thyroxin, Pigmente, Salzsäure usw.); wenn aber immer nur soviel Arginin in Kreatin umgebildet wird als dem Bedarf entspricht, dann wird Argininzulage ohne Wirkung sein. Vielleicht wären klarere Resultate mit längere Zeit durchgeführter argininarmer Kost zu erwarten.

Bedenklicher für die Hypothese ist die Tatsache, daß auch die als Zwischenprodukt angenommene Guanidinobuttersäure keine Kreatinausscheidung bewirkt; auch nicht die Methylguanidinobuttersäure und das Methylarginin³ (die beiden letztgenannten Substanzen enthalten schon die Methylgruppe an der entsprechenden Stelle). Aber auch diese negativen Versuche bilden keinen zwingenden Gegenbeweis gegen die Gültigkeit des gegebenen Schemas, wenn sie es auch weniger wahrscheinlich machen. Auch hier kann man einwenden, daß die Bildung des Kreatins nur nach dem Bedarf erfolgt.

THOMAS⁴ hat aus den negativen Ergebnissen seiner Versuche die Ansicht abgeleitet, daß der Argininkomplex des Organeiweißes die Umbildung zu Kreatin erfahren dürfte, solange er noch innerhalb des Proteinmoleküls gebunden ist (s. oben S. 736).

Eine ähnliche Vorstellung über die Kreatininbildung ist seinerzeit schon von SEEMANN⁵ geäußert worden. Nach ihr entstünde das Kreatinin aus Arginin-

¹ THOMPSON, W. H.: J. of Physiol. **51**, 111 (1917). — GROSS, E. G. u. H. STEENBOCK: J. of Biol. Chem. **47**, 33 (1921). — HUNTER: Zitiert auf S. 931. — INOUE, K.: Hoppes-Seylers Z. **81**, 71 (1912).

² FELIX, K. und M. TOMITA: Zitiert auf S. 838.

³ THOMAS, K.: Hoppes-Seylers Z. **88**, 465 (1913); **92**, 193 (1914). — THOMAS, K. u. M. H. GOLNER: Ebenda **104**, 73 (1919). — THOMAS, K., J. KAPHAMMER u. B. FLASCHENTRÄGER: Ebenda **124**, 75 (1922).

⁴ THOMAS, K.: Die Abbauege des Organeiweißes (1921).

⁵ SEEMANN, K.: Z. Biol. **49**, 433 (1907). — Siehe auch O. NEUBAUER in Abderhaldens Biochem. Handlexikon **4**, 385 (1911).

peptiden unter Austritt von Ammoniak und Abbau der Seitenketten. Diese Hypothese hat jedoch sehr wenig Wahrscheinlichkeit. Denn die Guanidingruppe des Arginins ist, soweit bekannt, im Eiweiß frei und dient nicht zur peptidartigen Verknüpfung, wie SEEMANN annimmt. Ferner würde auf diesem Wege nicht Kreatin, sondern gleich das Endprodukt Kreatinin entstehen.

Auf jeden Fall kommt für einen direkten Übergang in Kreatin und Kreatinin nur dasjenige Arginin des Körpers in Frage, das der zerstörenden Einwirkung der Arginase entgangen ist (das durch Arginase zersetzte Arginin könnte aber wohl Bruchstücke zu einem synthetischen Aufbau von Kreatinkörpern liefern, s. unten, S. 961). Von diesem Gesichtspunkte aus haben FELIX, MÜLLER und DIRR¹ in Fortsetzung von Arbeiten EDLBACHERS untersucht, welche Veränderungen am Molekül das Arginin gegen die Einwirkung der Arginase beständig machen. Sie fanden, daß jede Veränderungen an der COOH-Gruppe oder an der Guanidingruppe das Molekül vor der Arginase schützt (danach dürfte die Argininphosphorsäure MEYERHOFS gegen das Enzym beständig sein); gewisse Veränderungen an der α -NH₂-Gruppe (einfache Benzoylierung) lassen die Arginasewirkung noch zu, andere (doppelte Benzoylierung, Methylierung) dagegen nicht. Die dem Arginin entsprechende Alkoholsäure, die *Argininsäure* $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}(\text{NH}) \cdot \text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CHOH}-\text{COOH}$, wird von Arginase nicht angegriffen (die noch nicht bekannte entsprechende Ketonsäure vermutlich auch nicht). FELIX und MÜLLER² haben weiter die wichtige Tatsache ermittelt, daß die Argininsäure bei Kaninchen und Hunden eine so wesentliche Zunahme der Kreatinin- und Kreatinausscheidung bewirkt, daß ein direkter Übergang nicht unwahrscheinlich ist. Damit gewinnt die Annahme vom Arginin als Muttersubstanz der Kreatinkörper wieder sehr an Wahrscheinlichkeit.

Dagegen bieten die quantitativen Verhältnisse eine erhebliche Schwierigkeit für die Ableitung der *gesamten* Kreatininmenge des Harns aus dem Arginin, und zwar besonders im Zustand minimaler Eiweißzersetzung. Der Arginin-N der Körperproteine ist auf etwa 12% des Gesamteiweiß-N zu schätzen³; von diesem Arginin-N muß bei der Kreatinbildung $\frac{1}{4}$ verlorengehen (der N der α -Aminogruppe); somit ist zu erwarten, daß höchstens 8% des zersetzten Körper-eiweiß-N als Kreatinin im Harn erscheinen. Im Eiweißminimum macht jedoch das ausgeschiedene Kreatinin einen viel höheren Bruchteil des Total-N aus; nach O. FOLIN 15,4—17,4%, nach McCOLLUM⁴ 18,5%, nach KRAUSS bei der Frau 13,6—17,6%, beim Mann 23—26%, also annähernd $\frac{1}{4}$. Wenn man zudem berücksichtigt, daß auch im Eiweißminimum wenigstens ein Teil des Arginins der Arginasewirkung verfallen dürfte, so legt diese Berechnung den Schluß nahe, daß das Kreatinin nicht oder doch nicht ausschließlich aus dem Argininanteil des zersetzten Eiweißes stammt. Doch ist auch diese Folgerung nicht zwingend. Man kann geltend machen, daß der Minimum-N wahrscheinlich kein Maß für die wirklich umgesetzte Eiweißmenge ist; der Argininkomplex des abgebauten Gewebeiweißes könnte quantitativ in Kreatinin umgewandelt werden, während die übrigen Bausteine zum Teil wieder zum Eiweißaufbau verwendet werden. In diesem Falle müßte aber der Organismus an Arginin verarmen oder aber Arginin synthetisch neubilden. Beides ist wenig wahrscheinlich; das erste wegen des Fehlens von Krankheitserscheinungen im Eiweißminimum

¹ FELIX, K., H. MÜLLER und DIRR: Hoppe-Seylers Z. (im Druck). — FELIX, K. u. H. MÜLLER, Verh. d. 90. Naturftgg. Hamburg 1928.

² FELIX, K. u. H. MÜLLER: Hoppe-Seylers Z. **174**, 112 (1928).

³ HARDING, S. u. FORT: J. of biol. Chem. **35**, 29 (1918). — Siehe auch J. C. DRUMMOND, Biochemic. J. **10**, 473 (1916).

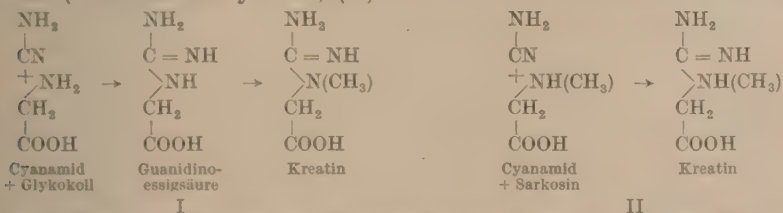
⁴ Siehe auch E. V. McCOLLUM: Amer. J. Physiol. **29**, 210 (1911).

und deshalb, weil solche „Abartungen“ von Eiweiß bisher noch niemals sich haben feststellen lassen (s. S. 754); das zweite deshalb, weil Arginin sich als ein nicht (oder höchstens durch Histidin) ersetzbarer Baustein erwiesen hat (s. S. 772). Endlich könnte man die relativ hohe Kreatininausscheidung im Eiweißminimum auch so deuten, daß der Organismus aus seinem bedeutenden Kreatinvorrat Material dazu abgibt. Dann müßte dieser Kreatinvorrat abnehmen; Untersuchungen darüber liegen noch nicht vor.

Zum mindesten neben der besprochenen Entstehung der Kreatinsubstanzen durch direkten Abbau des Arginins wird man also auch an andere Bildungsweisen denken müssen. Da der Guanidinkomplex — abgesehen vom Guanin — in anderen Körperbausteinen nicht enthalten ist, so kommen hier nur *synthetische* Prozesse in Betracht.

2. STEUDEL und FREISE¹ haben darauf aufmerksam gemacht, daß das Kreatinin einen (hydrierten) Imidazolring (s. S. 892) enthält. Sie haben deshalb die Frage aufgeworfen, ob Kreatinin im Körper aus *Histidin* oder aus *Purinen* entstehen könnte. Beim Hunde führte aber weder Injektion von Histidin noch von Hefenucleinsäure zu einer Steigerung der Kreatininausscheidung. Bei Ratten beobachteten dagegen ROSE und COOK eine Zunahme des Harnkreatinins, als sie ihnen zu einer histidin- und argininfreien Kost Histidin zulegt².

3. Die bei der Besprechung der Ableitung aus dem Arginin aufgestellte Berechnung gilt auch für alle anderen Bausteine des Eiweißmoleküls. Keiner ist im Körpereiß so reichlich vertreten, daß er auch nur annähernd $\frac{1}{11}$ des Gesamt-N ausmachen würde. Von einer einzigen Aminosäure ist bekannt, daß sie dem Organismus in diesem, ja in noch höherem Ausmaße zur Verfügung steht, wenn auch nicht als Eiweißbaustein, so doch durch die Möglichkeit synthetischer Bildung: das *Glykokoll*. Ein Übergang von Glykokoll in Kreatin ist durchaus denkbar. Glykokoll liefert in vitro mit Cyanamid Guanidinoessigsäure (STRECKERsche Synthese); wenn diese Synthese auch im Organismus eintritt, so könnte die Guanidinoessigsäure durch einfache Methylierung in Kreatin übergehen (1). Oder, was wahrscheinlicher ist, das Glykokoll wird zuerst methyliert, und das so gebildete Monomethylglykokoll = *Sarkosin* liefert durch Synthese mit Cyanamid **Kreatin** (VOLHARDSche Synthese) (II).



Das zur Synthese nötige Cyanamid $\text{CN} \cdot \text{NH}_2$ könnte sehr wohl von Harnstoff oder dessen Vorstufen geliefert werden. FUJINAMA³ hat durch gleichzeitige Injektion von Sarkosin und Harnstoff bei Kaninchen eine nur unbedeutende Steigerung des Kreatinins, aber eine erhebliche des Kreatins im Harn erzielt. Auch aus hydrolytisch zerfallendem Arginin könnte Cyanamid stammen: nach BERGMANN und KÖSTER⁴ spaltet Triacetyl-anhydro-arginin sehr leicht Cyanamid ab.

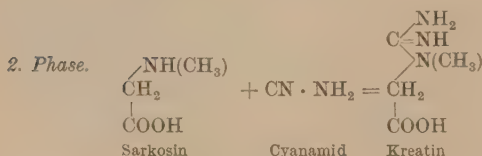
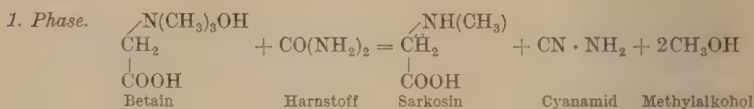
¹ STEUDEL, H. u. R. FREISE: Z. physiol. Chem. **120**, 244 (1922).

² Siehe auch FR. LIEBEN u. D. LASZLO: Biochem. Z. **176**, 403 (1926). — ROSE, W. C. u. K. G. COOK: J. of biol. Chem. **64**, 325 (1925).

³ FUJINAMA, I.: Diss. Basel 1909.

⁴ BERGMANN, M. u. KÖSTER: Hoppe-Seylers Z. **159**, 179 (1926).

Vor allem wurde aber — besonders in Zusammenhang mit der Möglichkeit einer Kreatinbildung aus Cholin, s. S. 961 — die Frage erörtert, ob das vollständig methylierte Glykokoll, das *Betain*, im Organismus in Kreatin übergehen könnte. Das wäre durch eine Reaktion mit Harnstoff möglich. In einer ersten Phase würde der Harnstoff entmethylierend wirken und dabei selbst in Cyanamid übergehen, in einer zweiten würde das gebildete Sarkosin mit Cyanamid Kreatin liefern:



RIESSER¹ fand bei Kaninchen nach Injektion von Betain in der Tat eine Steigerung des Kreatingehaltes der Muskeln von 520 auf 560—580 mg%; auch die Kreatininausscheidung stieg etwas an; ferner wurde eine Zunahme der Ameisensäureausscheidung beobachtet, die auf den bei der teilweisen Entmethylierung entstandenen Methylalkohol bezogen werden kann. Doch waren alle Ausschläge zu gering, als daß sie für wirklich beweisend angesehen werden könnten. — THOMPSON² fand beim Hund nach Betainzufuhr keine Steigerung des Gesamtkreatinins des Harns und BAUMANN und HINES² erhielten in Durchströmungsversuchen mit Betain und Harnstoff ebenfalls negative Resultate. — Von Interesse für die vorliegende Frage ist, daß in Muskeln von zahlreichen Wirbellosen, die kein Kreatin enthalten, häufig Betain gefunden wurde; in den Muskeln mancher niedrigstehender Wirbeltiere (Neunauge, Hundsfisch) ist Betain neben Kreatin vorhanden. Im Organismus höherer Wirbeltiere wurde Betain bisher nur einmal, in der Ochsenmilch, gefunden (s. S. 929). Betain könnte im Organismus außer aus Glykokoll auch aus Arginin (Ornithin) und aus Cholin entstehen (s. S. 929 u. 961).

4. HARDING und YOUNG³ haben die Hypothese aufgestellt, daß *Cystin* resp. *Cystein* im Organismus Kreatin liefern könnte. Als Zwischenstufen nehmen sie dabei das Colamin (Aminoäthylalkohol) an, das aus Cystein durch Abspaltung von CO₂ und Ersatz von SH durch OH entstehen könnte. Das Colamin könnte durch Methylierung und Synthese mit Harnstoff in Kreatin übergehen (s. auch S. 961 unter Cholin als Vorstufe des Kreatins). Diese Vorstellung ist aber rein hypothetisch. GIBSON und MARTIN³ konnten in einem Falle von Muskelpseudohypertrophie durch Cystindarreichung die Kreatinurie nicht steigern, und GROSS und STEENBOCK³ beziehen ihre positiven Resultate bei Schweinen auf die Acidose durch Schwefelsäurebildung aus dem gegebenen Cystin.

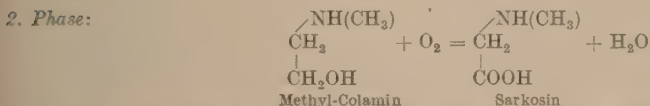
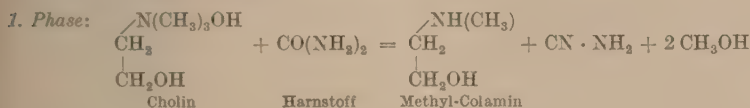
5. Daß andere Muttersubstanzen als das Eiweiß keinesfalls ausreichen, um die relativ große im Körper gebildete Menge von Kreatin-Kreatinin zu erklären, wurde schon eingangs erwähnt. Aber es wäre möglich, daß ein Teil aus solchen

¹ RIESSER, O.: Hoppe-Seylers Z. **86**, 415 (1913); **90**, 221 (1914).

² THOMPSON, W. H.: J. of Physiol. **51**, 347 (1917). — BAUMANN, L. u. H. M. HINES: J. of biol. Chem. **35**, 75 (1918).

³ HARDING, V. J. u. E. G. YOUNG: J. of biol. Chem. **41**, XXXVI (1920). — Proc. Amer. Soc. Biol. **1919**, XXXV. — GIBSON u. MARTIN: J. of biol. Chem. **49**, 319 (1921). — GROSS, E. G. u. H. STEENBOCK: Ebenda **47**, 33 (1921).

anderen Quellen stammt. KOCH¹ hat zuerst die Aufmerksamkeit auf die *Lipoide* gelenkt, speziell auf das *Lecithin* und das *Kephalin*. Das im *Lecithin* enthaltene *Cholin* und das im *Cephalin* enthaltene *Colamin* (= Aminoäthylalkohol) könnten im Organismus Kreatin liefern. Besonders hat sich RIESSER² bemüht, Beweise dafür beizubringen, daß ein Teil des Kreatins aus *Cholin* entsteht. Er nimmt an, daß *Cholin* im Körper nicht nur als Zersetzungsprodukt des *Lecithins* auftritt, sondern auch synthetisch gebildet wird; in diesem Falle würde also auch dieses Material letzten Endes vom Eiweiß herkommen. — Die Kreatinbildung aus *Cholin* würde nach RIESSER ganz ähnlich erfolgen wie die von ihm ebenfalls angenommene Bildung aus dem Betain (s. S. 960), nur daß noch ein oxydativer Prozeß mitspielen müßte:



Die 3. Phase wäre völlig identisch mit der 2. Phase der Kreatinbildung aus Betain (s. S. 960).

RIESSER hat nach Cholininjektionen den Kreatingehalt der Muskeln steigen sehen (von 520 auf 560—600 mg%), ebenso die Kreatininausscheidung. Diese Befunde wurden bestätigt³. Doch sind auch hier die Differenzen zu gering, um einen wirklichen Übergang von *Cholin* in Kreatin zu beweisen. THOMPSON⁴ hat beim Hunde keinen positiven Befund erheben können; ebensowenig BAUMANN und HINES⁴ bei der Durchströmung von Hundemuskeln mit *Cholin* und Harnstoff. Geringe Steigerungen nach Cholininjektionen könnten auch indirekt, durch die reizende Wirkung des *Cholins* auf den Parasympathicus zu erklären sein (SCHENCK).

Eine wesentliche Stütze hat die Ansicht von RIESSER aber durch neue Befunde ABDERHALDENS und seiner Schüler⁵ erhalten. Sie fanden bei gleichzeitigem Zusatz von *Cholin* und *Arginin* zu einem Gemisch von Muskel- und Leberbrei eine ausgesprochene Kreatinneubildung; daß das *Arginin* hierbei als Lieferant von Harnstoff — unter dem Einfluß der Leberarginase — eine Rolle spielte, ergab sich daraus, daß auch Versuche mit *Cholin* + Harnstoff ein positives Ergebnis hatten.

6. In Wiederaufnahme einer älteren Hypothese von JAFFÉ⁶ und von ACHELS⁷ hat NOEL PATON⁸ die Ansicht geäußert, das Kreatin könne durch einen Entgiftungsvorgang aus Guanidin oder Methylguanidin entstehen. Über das Vorkommen dieser Basen s. S. 962. Es liegen einige Befunde vor, nach denen Guanidinsalze die Ausscheidung von Kreatinin resp. Kreatin, sowie die Kreatinmenge der Muskeln steigern sollen⁹. Diesen Angaben stehen

¹ KOCH: Amer. J. Physiol. **15**, 15 (1905).

² RIESSER, O.: Zitiert auf S. 960. — SHANKS, W. F.: J. of Physiol. **55**, 8 (1921).

³ ABDERHALDEN u. BRADZE: Hoppe-Seylers Z. **164**, 280 (1927); ABDERHALDEN u. MÖLLER: Ebenda **170**, 212 (1927).

⁴ THOMPSON, W. H.: J. of Physiol. **51**, 347 (1917). — BAUMANN, L. u. MARKER: J. of Biol. Chem. **22**, 49 (1915). — BAUMANN, L. u. H. M. HINES: Ebenda **34**, 549 (1917); **35**, 75 (1918). —

⁵ JAFFÉ, M.: Hoppe-Seylers Z. **48**, 430 (1906). — ACHELS, W.: Ebenda **50**, 10 (1906). — PATON, D. N.: Rep. Brit. assoc. adv. sci. **1919**, 294.

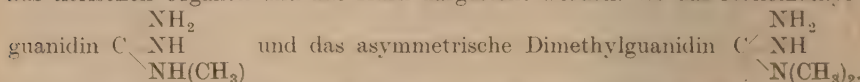
⁶ THOMPSON, W. H.: J. of Physiol. **51**, 347 (1917). — WISHART, G. M.: Ebenda **53**, 449 (1920). — PALLADIN, A. u. L. GRICHES: Biochem. Z. **146**, 458 (1924).

negative Befunde gegenüber¹. Das Vorkommen der Guanidinbasen im Organismus ist noch zweifelhaft; jedenfalls kann bei ihrer Giftigkeit die Menge nicht groß sein. HAMMETT² erhielt bei dem Versuch, den Kreatingehalt von Muskelextrakten durch Zusatz von Methylguanidin zu steigern, ein negatives Resultat.

7. Die Frage einer Bildung aus Purinsubstanzen wurde schon oben unter 2. berührt. Gegen sie spricht auch, daß bei Leukämie mit ihrem starken endogenen Nucleinzerfall kein Parallelismus zwischen Harnsäure- und Kreatininausscheidung besteht. (Nur bei Bestrahlung wurde eine gewisse Vermehrung des Kreatinins beobachtet³.) — ZWARENSTEIN⁴ hat neuerdings wieder die Möglichkeit einer Bildung aus Harnsäure erwogen. Beim Menschen fand er nach Aufnahme von Harnsäure eine Steigerung der Kreatininausscheidung, nicht aber beim Hunde. Purinreiche Kost war ohne Wirkung.

e) Bildung von Guanidinbasen⁵.

Außer Kreatin und Kreatinin sind noch einige andere Guanidinsubstanzen aus tierischen Organen und aus Harn dargestellt worden. So das Monomethyl-



Das Monomethylguanidin wurde von KUTSCHER und LOHMANN⁶ sowie von ENGELAND⁶ bei der Verarbeitung großer Mengen von Frauenharn gewonnen in einer Menge, die 0,05 bzw. 1,6 mg% entspricht; ferner wurde es aus Hundeharn (0,24 mg%) und Pferdeharn (1,15 mg%) dargestellt. Das Vorkommen größerer Mengen wurde angegeben für Typhusharn (60 mg%) (EWINS) und Paralytikerharn⁷ (12,5 mg%). HEYDE⁸ berichtete über das Vorkommen im Harn verbrühter Tiere. Ferner wurde es aus verschiedenen Fleischsorten⁹ (28 bis 470 mg%), aus Fleischextrakt und aus Leber dargestellt.

Das Dimethylguanidin ist ebenfalls aus Harn isoliert worden (ACHELIS, ENGELAND)⁶.

Ferner wurden beide Substanzen, neben einer Reihe von anderen Basen (asymmetr. Dimethylguanidin, Guanidin, Cholin, Neurin, Histamin) von KOCH¹⁰ im Urin von Hunden gefunden, bei denen infolge Exstirpation der Epithelkörperchen tetanische Erscheinungen aufgetreten waren. BURNS und SHARPE¹⁰ haben diesen Befund bestätigt und Guanidinbasen auch im Blut solcher Tiere in erhöhter Menge nachweisen zu können geglaubt. Auf Grund dieser Befunde sowie der Ähnlichkeit des Bildes der Guanidinvergiftung mit dem der Tetanie und der Spasmodophilie haben NOEL PATON und FINDLAY¹¹ die Theorie begründet, daß die tetanischen Erscheinungen als Folge einer Vergiftung mit Guanidinbasen aufzufassen sind. Da Befunde über Vermehrung von Guanidinbasen in Blut und

¹ JAFFÉ, M.: Zitiert auf S. 961. — DORNER, G.: Hoppe-Seylers Z. **52**, 225 (1907).

RIESSER, O.: Zitiert auf S. 960. — ACHELIS, W.: Zitiert auf S. 961. — BAUMANN, L. u. H. M. HINES: J. of biol. Chem. **35**, 75 (1918). — LIEBEN, FR. u. D. LÁSZLO: Biochem. Z. **176**, 403 (1926).

² HAMMETT, F. S.: J. of biol. Chem. **55**, 323 (1923).

³ VAS: Biochem. Z. **38**, 65 (1912).

⁴ ZWARENSTEIN, H.: Biochem. J. **20**, 743 (1926).

⁵ Siehe M. GUGGENHEIM: Die biogenen Amine, 2. Aufl. Berlin 1924, 175.

⁶ KUTSCHER, F. u. A. LOHMANN: Hoppe-Seylers Z. **48**, 1, 422 (1906); **49**, 81 (1906). ACHELIS, W.: Ebenda **50**, 10 (1906). — ENGELAND, R.: Ebenda **57**, 49 (1908).

⁷ ALLERS, R.: Biochem. Z. **96**, 106 (1919).

⁸ HEYDE, N.: Zbl. Physiol. **23**, 441 (1911); **26**, 401 (1912).

⁹ KRIMBERG, R.: Hoppe-Seylers Z. **48**, 412 (1906). — SMORODINZEW, J.: Ebenda **80**, 218 (1912); **87**, 12 (1913); **92**, 221 (1914).

¹⁰ KOCH, W. F.: J. of biol. Chem. **12**, 313 (1912); **15**, 43 (1913). — BURNS, D. u. J. S. SHARPE: Quart. J. exper. Physiol. **10**, 361 (1916).

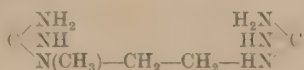
¹¹ PATON, D. N. u. L. FINDLAY: Quart. J. exp. Physiol. **10**, 315 (1916). — Siehe auch FRANK, E., R. STERN u. M. NOTHMANN: Verh. Kongr. inn. Med. **1921**, 369; **1922**, 496.

Harn auch bei idiopathischen Tetaniefällen erhoben wurden¹, so wurde die Theorie auch auf deren Entstehung ausgedehnt. Nach HENDERSON nimmt bei der parathyreopriven Tetanie der Guanidingehalt der Muskeln ab, ihr Kreatiningehalt dagegen zu².

Jedoch sind alle Angaben über das Vorkommen dieser Guanidinbasen im Harn, im Blut und in den Organen sehr zweifelhaft geworden. Es liegt der dringende Verdacht vor, daß es sich hier um Kunstprodukte handelt, die erst bei der Verarbeitung aus Kreatin oder aus Kreatinin entstanden sind³. Das Dimethylguanidin kann aus Kreatin durch einfache Decarboxylierung hervorgehen; das Monomethylguanidin durch oxydative Spaltung; die Bedingungen für eine solche sind bei den gebräuchlichen Verfahren, bei welchen alkalische Reaktion und Hg-, Ag- und Au-Salze zur Anwendung kommen, gegeben. Bei Vermeidung solcher Fehlerquellen ist es GREENWALD⁴ nicht gelungen, aus dem Harn von parathyreotomierten Hunden Guanidinbasen zu gewinnen. Ebenso haben RAIDA und LIEGMANN⁴ bei der Untersuchung des Blutes solcher Tiere negative Resultate erhalten. Andererseits haben PATON und SHARPE⁵ sowie KÜHNAT⁶ die Angaben über Vermehrung der Guanidinbasen in Blut und Harn aufrecht erhalten. Mit einer neuen colorimetrischen Methode hat TIEGS⁶ in normalem menschlichen Harn, aber nicht im Muskel, Guanidinbasen in geringer Menge gefunden.

Jedenfalls ist die Möglichkeit, daß die genannten Basen in vivo entstehen, nicht ausgeschlossen. Man kann annehmen, daß das dann auf demselben Wege geschieht wie in vitro, also aus Kreatin. FRANK, STERN und NOTHMANN¹ sehen in der Abspaltung dieser Basen aus Kreatin einen für die Aufrechterhaltung des physiologischen Muskeltonus wesentlichen Vorgang, der durch die Epithelkörperchen reguliert wird. — Man hat auch umgekehrt das Kreatin aus den Guanidinbasen abgeleitet und diese Umwandlung als Entgiftungsvorgang gedeutet (s. S. 961). — Im Bereiche der Möglichkeit liegt jedenfalls eine direkte Bildung der Guanidinbasen aus Arginin.

Eine weitere Guanidinbase ist von KETSCHER⁷ aus Fleischextrakt und aus Harn isoliert und als *diidin* bezeichnet worden. Er schreibt ihr die Struktur eines methylierten Diguanidin-Derivates des Äthylendiamins zu



Seine Beziehungen zu Aminosäuren sind noch ganz unklar. Jedenfalls müßten synthetische Vorgänge angenommen werden.

Das *Agmatin* = Aminobutylguanidin entsteht im Körper wohl zweifellos aus Arginin durch Decarboxylierung (s. oben S. 838).

¹ BURNS, D. u. J. S. SHARPE: Zitiert auf S. 962. — FINDLAY, L. u. J. S. SHARPE: Quart. J. exper. Physiol. **13**, 433 (1920). — FRANK, E., R. STERN u. M. NOTHMANN: Z. exper. Med. **24**, 341 (1921). — Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1921**, 369. NATRASS u. SHARPE: Brit. med. J. **1921**, 238.

² HENDERSON: J. of Physiol. **52**, 1 (1918).

³ EWINS, A. J.: Biochem. Z. **10**, 103 (1916). — BAUMANN, L. u. T. INGVALDSEN, J. of Biol. Chem. **35**, 277 (1918). — GREENWALD, J.: J. Amer. Chem. Soc. **41**, 1109 (1919).

⁴ GREENWALD, J.: J. of Biol. Chem. **59**, 329 (1924). — RAIDA, H. u. H. LIEGMANN: Z. exper. Med. **41**, 358 (1924).

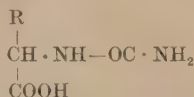
⁵ PATON, D. N. u. J. S. SHARPE: Quart. J. exper. Physiol. **16**, 57 (1926). — KÜHNAT, J.: Arch. exper. Path. **115**, 75 (1926).

⁶ TIEGS, O. W.: Austral. J. exp. Biol. u. med. Sci. **1**, 93 (1924), zitiert nach Kongr.-Zbl. inn. Med. **44**, 413 (1926).

⁷ KETSCHER, F.: Zbl. Physiol. **21**, 33 (1907). — Hoppe-Seylers Z. **51**, 457 (1907). — Siehe auch R. ENGELAND: Pflüger **57**, 49 (1908). — Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 2457 (1909).

f) Bildung von Uraminosäuren.

Die Uraminosäuren können als Carbaminsäurederivate der Aminosäuren oder auch als Harnstoffderivate aufgefaßt werden.



Man hat nach Zufuhr von verschiedenen körperfremden und körpereigenen Aminosäuren die zugehörigen Uraminosäuren aus dem Harn isoliert¹. Doch kann es sich dabei um Kunstprodukte gehandelt haben, die erst während der Verarbeitung entstanden sind. Denn Uraminosäuren werden schon beim Einengen aminosäurehaltiger Lösungen in Gegenwart von Harnstoff gebildet, in geringer Menge sogar schon bei 42°–45°². Einwandfrei ist nur der Befund von DAKIN, der nach intravenöser Zufuhr von größeren Mengen von Phenylalanin bei Katzen die zugehörige Uraminosäure direkt aus dem Harn auskristallisieren sah. Damit ist allerdings die Fähigkeit des Organismus zur Uraminosäuresynthese grundsätzlich bewiesen.

Man hat die Frage aufgeworfen, ob die Uraminosäurebildung nicht für den normalen intermediären Stoffwechsel von Bedeutung ist. Man könnte sie als Analogon oder als erste Stufe der Harnstoffbildung betrachten und sich vorstellen, daß die aus den Aminosäuren zunächst gebildeten Uraminosäuren weiter in Harnstoff und einen N-freien Rest (Oxysäure, Ketonsäure) zerfallen. Material zur Uraminosäurebildung (Harnstoff, nach manchen Autoren auch Cyansäure, s. oben S. 814) stünde dem Organismus immer zur Verfügung. Doch ist diese Vorstellung abzulehnen. Denn Uraminosäuren sind im allgemeinen für den Organismus nicht oder nur schlecht angreifbar. Die Uraminosäuren des Glykokolls, Leucins und Phenylalanins werden nach ihrer Eingabe fast völlig unverändert wieder ausgeschieden³. Eine Ausnahme bilden nur die der Asparaginsäure und der Glutaminsäure, die größtenteils zerstört werden. — Danach können die Uraminosäuren nicht als Zwischenprodukte des normalen Stoffwechsels gelten.

g) Bildung von Purinkörpern, insbesondere von Harnsäure.

Die Harnsäure ist beim Säugetier ausschließlich — oder doch fast ausschließlich, s. S. 967) — ein Produkt des Nuclein-, nicht des Eiweißstoffwechsels. Anders liegen die Verhältnisse bei den Vögeln und den Reptilien. Hier ergibt sich schon aus der einfachen Verteilung des N im Harn, daß die Harnsäure als Hauptendprodukt der Eiweißzersetzung aufzufassen ist; 60–70% des N finden sich in Form der Harnsäure, 9–18% als NH₃, 2–6% als Harnstoff. Bei Steigerung des Eiweißumsatzes nimmt die absolute Menge der Harnsäure zu, ebenso bei Zufuhr von Aminosäuren (v. KNIRIEM, MEYER und JAFFÉ, MEYER⁴) und von Ammoniumsalzen (v. SCHROEDER⁵).

Es ist klar, daß bei dieser Bildung von Harnsäure synthetische Prozesse eine Rolle spielen müssen.

MINKOWSKI⁴ hat in berühmt gewordenen Versuchen gezeigt, daß diese Harnsäuresynthese, wenigstens in der Hauptsache, eine Funktion der Leber ist. Nach Exstirpation dieses Organs sinkt bei Gänsen die Harnsäureausscheidung sehr erheblich, bis auf 3–6% des gesamten N, ab⁵. (Dieser Rest dürfte durch oxydative Harnsäurebildung aus Purinbasen zu erklären sein⁶). Die Menge des Ammoniaks steigt gleichzeitig entsprechend, auf 50–60%, an. Die Menge des

¹ Siehe dies. Bd. FROMIERZ: Intern. Stoffwechsel körperfremder Substanzen.

² LIPPICH, F. C.: Ber. deutsch. chem. Ges. **39**, 2953 (1906); **41**, 2953, 2974 (1908).

DAKIN, H. D.: J. of biol. Chem. **8**, 25 (1910/11). — WEILAND, W.: Ebenda **38**, 385 (1911).
³ SALKOWSKI, E.: Hoppe-Seylers Z. **4**, 127 (1880). — LEWIS, J. of biol. Chem. **13**, 347 (1912). — ROHDE: Ebenda **36**, 467 (1918). — DAKIN, H. D.: Ebenda **62**, 341 (1906).

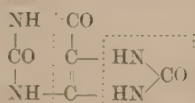
⁴ MEISSNER: Z. ration. Med. **3**, F. **31**. — v. KNIRIEM: Z. Biol. **13**, 36 (1877). — MEYER u. JAFFÉ: Ber. deutsch. chem. Ges. **10**, 1930 (1877). — MEYER, I.: Diss. Königsberg 1877. — MINKOWSKI: Arch. f. exper. Path. **21**, 41 (1886). — SCHROEDER, W.: Hoppe-Seylers Z. **2**, 228 (1878).

⁵ SCUFFIDI u. AVELLONE beobachteten bei entleberten Enten ein weniger beträchtliches Sinken der Harnsäure. Siehe Kongreßzbl. inn. Med. **26**, 514 (1923); **32**, 422 (1924).

⁶ Siehe v. MACH: Arch. f. exper. Path. **24**, 389 (1888).

Harnstoffs bleibt unverändert. Außerdem enthält der Harn reichlich Milchsäure. Bei solchen Tieren gehen auch eingegebene Aminosäuren nicht in Harnsäure über, sondern bewirken eine Vermehrung des NH_3 (MINKOWSKI¹, LANG²). MINKOWSKI hat aus seinen Versuchen geschlossen, daß im Organismus des Vogels das in den Organen abgespaltene Ammoniak in der Leber auf synthetischem Wege Harnsäure liefert. Untersuchungen von MINKOWSKI'S Schüler ENGELMANN², von SALASKIN und ZALESKI² und von LANG² haben dann gezeigt, daß die NH_3 -Ausscheidung entleberter Gänse durch Alkaligaben beträchtlich herabgedrückt werden kann, daß es sich also größtenteils um Neutralisationsammoniak handelt. In welcher Form der durch Alkali verdrängte NH_3 -N erscheint, ist jedoch noch nicht bekannt. Eine entsprechende Steigerung von Harnsäure oder von Harnstoff tritt nicht ein. Vielleicht sind es Aminosäuren. LANG nimmt — offenbar in Anlehnung an die Lehre HOFMEISTERS von der oxydativen Harnstoffbildung — an, daß der synthetische Aufbau der Harnsäure in der Leber aus Aminosäuren und Harnstoff stattfindet. Doch könnte man sich auch vorstellen, daß die Anhäufung von Ammoniak, wenn es nicht zu Neutralisationszwecken Verwendung findet, hemmend auf den Desaminierungsprozeß einwirkt.

Schon MINKOWSKI hat die Idee geäußert, daß bei der Bildung der Harnsäure im Vogelorganismus der Harnstoff als Zwischenstufe durchlaufen werde. Ein



Blick auf die MEDICUSSCHE Harnsäureformel läßt im Molekül ohne weiteres zwei Harnstoffreste erkennen, die durch eine dreigliedrige C-Kette miteinander verbunden sind. Eine ganze Reihe von Gründen spricht dafür, daß das aus den Aminosäuren abgespaltene NH_3 wie bei den Säugetieren zunächst in Harnstoff übergeht, dieser dann aber weiter unter Mitwirkung einer N-freien Substanz zu Harnsäure aufgebaut wird. So ist auch der Übergang gefütterten Harnstoffs in Harnsäure zu erklären. Ferner wird man aus der Tatsache, daß trotzdem der Vogelurin immer auch Harnstoff enthält, folgern dürfen, daß dieser physiologische Harnstoffgehalt nur einen Bruchteil der im Vogelorganismus wirklich gebildeten Harnstoffmenge ist. Eine weitere Stütze bietet der relativ hohe Gehalt des Vogelblutes an Harnstoff, der den Harnsäuregehalt wesentlich übertrifft.

Bei der Untersuchung des Blutes von Gänsen mit ausgeschalteter Leber fanden v. FALKENHAUSEN und SIWON³ eine rasche starke Abnahme des Nicht-Eiweiß-N, die im wesentlichen auf einer Verminderung des Harnstoffs beruhte (z. B. von 24,5 auf 10,9 mg%), während der Harnsäure-N weniger absank, der Amino-N unverändert blieb. Injizierte Aminosäuren verschwanden bei solchen Tieren rasch aus dem Blute, der Rest-N zeigte die erwähnte Abnahme, während das Ammoniak anstieg. Diese Ergebnisse sind am einfachsten so zu deuten: In der Norm erfolgt die Abspaltung des NH_3 aus den Aminosäuren in den Organen (oder im Blut); in der Leber die Synthese des Harnstoffs und weiter die der Harnsäure. Noch nicht geklärt ist allerdings die Tatsache, daß der Harnstoffgehalt des Harns nach der Leberexstirpation unverändert gefunden wurde. Da nach MINKOWSKI'S Untersuchungen der entleberter Vogel eingegebenen Harnstoff nicht mehr zu verändern vermag, er erscheint quantitativ im Harn wieder —, so

¹ MINKOWSKI: Zitiert auf S. 964.

² SALASKIN u. ZALESKI: Hoppe-Seyler's Z. **29**, 517 (1900). — LANG, S.: Ebenda **32**, 320 (1901). — ENGELMANN: Zitiert bei LANG.

³ FALKENHAUSEN, M. v. u. P. SIWON: Arch. f. exper. Path. **106**, 126 (1925).

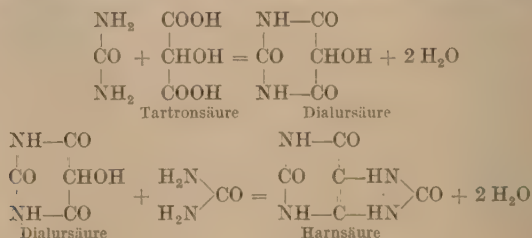
wird man annehmen müssen, daß der bei den operierten Tieren gefundene Urin-Harnstoff der gesamten im Organismus gebildeten Menge entspricht. Die Vermutung liegt nahe, daß es sich dabei um Harnstoff handelt, der auf hydrolytischem Wege aus Arginin entstanden ist. Die quantitativen Verhältnisse würden einer solchen Annahme nicht widersprechen (der Arginin-N der Körperproteine ist auf 12% des Gesamt-N zu schätzen, davon kann die Hälfte auf hydrolytischem Wege Harnstoff bilden, das wären 6% des Gesamt-N). Daß die Leber nicht der einzige Sitz der Arginase ist, ist bekannt. Nach dieser Auffassung wäre der Harnstoff des *normalen* Vogelurins der der Harnsäuresynthese entgangene Teil des gebildeten Harnstoffs; der Urin-Harnstoff des *entlebten* Tieres dagegen der hydrolytisch entstandene Harnstoff, der wegen Ausfall der Leberfunktion nicht zu Harnsäure aufgebaut werden kann. Die Übereinstimmung der Harnstoffwerte vor und nach der Operation wäre ein zufälliges Zusammentreffen.

Bezüglich der Natur der dreigliedrigen N-freien Kette, die zum Aufbau der Harnsäure notwendig erscheint, hat schon SCHROEDER auf die *Milchsäure* hingewiesen. Aber erst die Entdeckung des Auftretens von Milchsäure im Harn der entlebten Tiere hat dieser Vermutung eine bestimmte Grundlage gegeben. MINKOWSKI selbst hat allerdings betont, daß diese Deutung noch nicht sicher erwiesen ist. KOWALEWSKI und SALASKIN¹ haben bei der Durchströmung von Gänselebern unter Zusatz von milchsaurem Ammoniak eine stärkere Harnsäurezunahme gefunden als in Kontrollversuchen. FRIEDMANN und MANDEL¹ haben diesen Befund aber nicht bestätigen können.

WIENER² hat versucht, dem Wesen dieser Synthese der Harnsäure aus 2 Mol. Harnstoff und einem N-freien Atomkomplex näherzukommen. Er ging von der Überlegung aus, daß der Vorrat der N-freien Vorstufe im Körper nicht unbeschränkt sein dürfte. In der Tat konnte er bei Überschwemmung von Hühnern mit subcutan injiziertem Harnstoff nur eine beschränkte Steigerung der Harnsäureausscheidung erzielen. Es gelang ihm nun, durch gleichzeitige Verabreichung von bestimmten N-freien Substanzen die Fähigkeit zur Harnsäurebildung beträchtlich zu steigern. Die stärkste Wirkung zeigten die zweibasischen Säuren mit 3-C-Atomen:



Sie gingen zu rund 100% in Harnsäure über. WIENER nahm deshalb an, daß auch die anderen wirksamen Substanzen, darunter die Milchsäure, erst in solche zweibasische Säuren übergehen, und daß diese dann eine ureidartige Verbindung mit 2 Mol. Harnstoff eingehen. Am einfachsten kann man sich diese Harnsäurebildung bei der Tartronsäure vorstellen: Die Ureidbildung mit 1 Mol. Harnstoff würde zunächst Dialursäure liefern, diese mit einem zweiten Harnstoffmolekül Harnsäure:

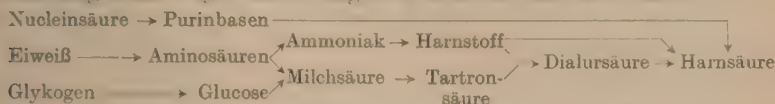


¹ KOWALEWSKI u. SALASKIN: Hoppe-Seylers Z. **33**, 210 (1901). - FRIEDMANN u. MANDEL: Arch. f. exper. Path., Schmiedeberg-Festschr. **1908**, 199.

² WIENER, H.: Hofmeisters Beitr. **2**, 42 (1902). - Siehe auch K. FELIX: Inaug.-Diss. München 1914.

Malonsäure (oder sein Ureid) müßte am mittleren C-Atom oxydiert. Mesoxalsäure reduziert werden. Die Milchsäure würde ebenfalls zunächst eine Umbildung zu Tatronsäure erfahren. Ihr Auftreten bei entlebten Vögeln würde also so zu deuten sein, daß infolge Ausschaltung dieses Organes die Oxydation der Milchsäure zu Tartronsäure ausbliebe und dann auch die folgende Ureidbildung zur Harnsäure. Ob entlebte Tiere instande sind, die Ureidsynthese zugeführter Tatronsäure zu leisten, ist noch nicht untersucht worden.

Unter Zugrundelegung der WIENERschen Hypothese würde sich die Harnsäurebildung beim Vogel durch folgendes Schema darstellen lassen:



Es muß aber betont werden, daß dieses Schema nicht in allen Teilen bewiesen ist.

MINKOWSKI¹ hat auch die Möglichkeit einer *synthetischen Harnsäurebildung beim Säugetier* erörtert. Nach ihm hat WIENER² die Meinung vertreten, daß zwischen Vogel- und Säugetierorganismus in dieser Hinsicht kein grundsätzlicher Unterschied besteht; bei beiden finde sowohl oxydative Harnsäurebildung (aus Purinen) wie auch synthetische (aus Eiweiß) statt; nur träte bei den Vögeln die erste, bei den Säugetieren die zweite Bildungsweise in den Hintergrund. WIENER stützte sich dabei auf die von ihm beobachtete Harnsäurebildung in der Rinderleber nach Zusatz von Tartronsäure oder von Dialursäure. Nach BURIAN³ handelt es sich aber in diesen Versuchen lediglich um eine Entstehung von Harnsäure aus vorhandenen Purinkörpern. Andererseits hat IZAR³ die WIENERschen Vorstellungen dadurch gestützt, daß er in der durchbluteten Hundeleber eine Harnsäurebildung aus Dialursäure und Harnstoff feststellte. Nach ihm handelt es sich um einen enzymatischen Prozeß. Bei Zufuhr von Dialursäure, Milchsäure und Malonsäure in den intakten Säugetierorganismus erzielte WIENER nur geringfügige, nicht überzeugende Steigerungen der Harnsäureausscheidung.

Neuere Erfahrungen haben weiter gezeigt, daß die Harnsäureausscheidung des Menschen den niedrigsten Wert erreicht, wenn nicht nur die Purine aus der Kost weggelassen werden, sondern auch die Eiweißzufuhr stark eingeschränkt wird. Zulage von Eiweiß bewirkt dann eine Steigerung der Harnsäuremenge des Urins. Aber auch diese Beobachtungen bieten keinen Beweis für einen direkten Übergang von Eiweißbausteinen in Harnsäure; es kann sich auch um eine *Reizwirkung* handeln (s. Nucleinstoffwechsel).

In einem weiteren Sinn kann allerdings die *synthetische Bildung* von Harnsäure, richtiger allgemein *von Purinringen, im Säugetierkörper* überhaupt nicht zweifelhaft sein. Denn der Organismus, der fortwährend Nucleinsubstanzen abbaut und die Purinringe durch Ausscheidung von Harnsäure oder Allantoinbildung verliert, kann erfahrungsgemäß ohne jede Zufuhr von Purinkörpern sich erhalten und sogar wachsen (s. dies. Bd. Nucleinsäurestoffwechsel). Er muß also die zum Ersatz nötigen Purine aus andersartigem Material aufbauen, wobei schon wegen der Mengenverhältnisse als N-Quelle nur die Eiweißkörper resp. ihre Bausteine in Betracht kommen. Wieweit das Eiweiß auch den Kohlenstoff liefert, und ob diejenigen Bausteine, die einen Imidazolring enthalten (Histidin) oder leicht einen solchen bilden können (Arginin, Glucosamin), aus diesem durch Anlagerung eines Harnstoffmoleküls direkt den Purinring entstehen lassen, muß dahingestellt bleiben (s. S. 892).

¹ MINKOWSKI, O.: Arch. f. exper. Path. **41**, 375 (1899).

² WIENER, H.: Zitiert auf S. 966. BURIAN: Hoppe-Seylers Z. **43**, 497 (1905).

³ IZAR: Hoppe-Seylers Z. **65**, 78 (1910); **73**, 317 (1911).

b) Bildung von Fettsäuren (und von Fett).

Hier liegen zwei Probleme vor: die Bildung von niederen Fettsäuren als eigentlicher *Abbauprodukte* der Aminosäuren und die Bildung der hohen Fettsäuren des Fettes, die nur auf dem Weg der *Synthese* möglich ist.

Die Bildung einer ganzen Reihe von *niederen Fettsäuren* beim Abbau der einzelnen Aminosäuren ist oben ausführlich besprochen worden. Es handelt sich so gut wie ausschließlich um intermediäre Produkte, die weiter verbrannt werden und darum kaum in den Ausscheidungen erscheinen. Kleine Mengen können allerdings in den Harn übergehen, und es ist wahrscheinlich, daß die geringe Menge von Fettsäuren, die man im Harn findet, zum Teil auch aus Aminosäuren hervorgegangen ist.

Eine Sonderstellung kommt dem Anfangsgliede sowohl der einbasischen wie der zweibasischen Reihe zu, da sie vom Organismus relativ am schwersten angegriffen werden und daher leichter in den Harn übertreten.

Die *Ameisensäure* ist immerhin noch recht gut verbrennlich. Nach DAKIN, JANNEY und WAKEMAN¹ kann ihre Ausscheidung durch Eiweißzufuhr erheblich gesteigert werden (gegenüber den Hungerwerten), z. B. von 8 auf 30 mg pro Tag (Hund). Untersuchungen mit einzelnen Aminosäuren zeigen eine besonders deutliche Wirkung bei Histidinzufuhr (von 6 auf 42 mg pro Tag; Katze). Das läßt daran denken, daß bei der Aufspaltung des Imidazolrings durch die Histidase Ameisensäure entsteht (s. S. 892).

Ferner dürfte Ameisensäure bei der Entmethylierung methylierter Aminosäuren, z. B. der Betaine, entstehen (s. S. 960).

Für die Annahme, daß Ameisensäure direkt aus Aminosäuren abgespalten werden könne, im Sinne der Gleichung $R-CH \cdot NH_2 - COOH + 2 H = R-CH_2 \cdot NH_2 + H \cdot COOH$ fehlen Beweisgründe, soweit es sich um den Tierkörper handelt.

Was die Ausscheidung der *Oxalsäure* betrifft, so liegen Angaben vor, daß ihre Höhe durch Zufuhr von Leim², Glykokoll³, von Asparaginsäure⁴ und von Glutaminsäure⁴ (auch von Bernsteinsäure) gesteigert wird.

Eine Bildung der *hohen Fettsäuren des Fettes* aus Eiweiß kann nicht zweifelhaft sein, da ihre Entstehung aus Kohlehydrat sichergestellt ist und ebenso der Übergang zahlreicher Eiweißbausteine in Zucker. Damit wäre *ein* Weg der Fettbildung aus Eiweiß vorgezeichnet; er braucht wohl nicht über den Zucker selbst zu führen, sondern geht vermutlich direkt über die „Dreikohlenstoff-Substanzen“.

Fraglich ist, ob auch aus den „ketoplastischen“ Aminosäuren resp. aus den Acetonekörpern die hohen Fettsäuren aufgebaut werden können; s. dies. Bd. intermediärer Fettstoffwechsel.

XII. Bakterielle Zersetzung der Aminosäuren und Schicksal der Zersetzungsprodukte im Organismus⁵.

Die Mikroorganismen des Verdauungstraktes beteiligen sich an der hydrolytischen Aufspaltung der Eiweißkörper der Nahrung (und der Darmsekrete). Sie verändern ferner die so gebildeten Aminosäuren zum Teil weiter. Diese

¹ DAKIN, H. D., N. W. JANNEY u. A. J. WAKEMAN: J. of biol. Chem. **14**, 341 (1912).

² LOMMEL, F.: Inaug.-Diss. München 1899.

³ KLEMPERER u. TRITZSCHLER: Z. klin. Med. **44**, 337 (1901). — Siehe jedoch MAGNUS-LEVY in Noordens Handb. d. Path. d. Stoffw. **1**, 156 (1906).

⁴ JASTROWITZ, H.: Biochem. Z. **28**, 34 (1910).

⁵ Zusammenfassende Darstellungen: GERHARDT, D.: Asher-Spiros Erg. ges. Physiol. **3** **1**, 107 (1904). ELLINGER, A.: Ebenda **6**, 29 (1907). GREGGENHEIM, M.: Die biogenen Amine, 2. Aufl. Berlin 1924. — MAGNUS-ALSLEBEN: Dieses Werk **3**, 1027 (1927).

Veränderungen sind häufig derart, daß die Umwandlungsprodukte nach ihrer Resorption einem ganz anderen Schicksale verfallen als die intakten Aminosäuren; sie können häufig nicht mehr völlig verbrannt werden, sondern werden in weiter veränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Dies gilt besonders von den cyclischen Eiweißbausteinen. Solche Produkte einer kombinierten Einwirkung von Mikroorganismen und tierischen Stoffwechselvorgängen finden sich in jedem normalen Urin. Bei gesteigerter Darmfäulnis sind sie vermehrt; ihre Menge kann als ein Maß der Darmfäulnis dienen.

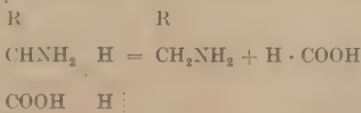
Die Mikroorganismen, die im Darm auf die Proteine und die Aminosäuren einwirken, sind in erster Linie Bakterien. So das *Bact. coli comm.*, Streptokokken und das *Bact. lactis aerogenes*. Besonders wichtig sind ferner Anaerobier, vor allem der *Bac. putrificus* Bienstock, der als der Haupterreger der eigentlichen Darmfäulnis anzusehen ist. Unter pathologischen Bedingungen kommen noch viele andere Bakterien in Betracht. Neben den Bakterien finden sich im Darminhalt regelmäßig auch Hefen; diese wirken zwar in erster Linie auf Kohlehydrate ein; die Erfahrungen *in vitro* haben aber gezeigt, daß sie auch Aminosäuren angreifen.

Die *chemischen Veränderungen*, welche die Aminosäuren durch Mikroorganismen erleiden, sind sehr mannigfaltig; mannigfaltiger als etwa ihre Veränderungen im tierischen Stoffwechsel. Es handelt sich dabei um Decarboxylierung, Desaminierung, Reduktions- und Oxydationsprozesse sowie um Synthesen, die sich in verschiedener Weise miteinander kombinieren können. Welche Veränderungen im Einzelfall auftreten, hängt von verschiedenen Bedingungen ab¹: von Art und Rasse des Lebewesens², Dauer der Einwirkung, Beschaffenheit des Milieus, Anwesenheit oder Fehlen von O und insbesondere auch von den Aciditätsverhältnissen; in saurem Medium ist allgemein die Bildung von Basen bevorzugt und umgekehrt.

Fast bei allen Aminosäuren kann man zwei typische Hauptwege der Zersetzung durch Mikroorganismen unterscheiden, je nachdem, ob primäre Decarboxylierung zum Amin stattfindet oder ob zuerst eine NH_3 -Abspaltung eintritt, wobei Säuren entstehen.

I. Hauptweg: *Aminbildung durch Decarboxylierung*. Einfache Abspaltung von CO_2 führt bei den Monoaminosäuren zu den entsprechenden Aminen. So entsteht aus Glykokoll Methylamin, aus Valin Isobutylamin, aus Phenylalanin Phenyläthylamin, aus Tyrosin Tyramin, aus Histidin wird in analoger Weise Histamin. Die Diaminosäuren der Fettreihe bilden Diamine (Putrescin, Cadaverin), die Aminodicarbonsäuren ω -Aminosäuren (β -Alanin, γ -Aminobuttersäure). Diese einfache Decarboxylierung, die im Organismus des höheren Tieres wahrscheinlich nur als gelegentlich beschrittener Nebenweg vorkommt (s. oben S. 925), spielt beim bakteriellen Abbau der Aminosäuren eine wichtige Rolle, besonders bei saurer Reaktion (s. S. 973 unter Tyrosin). Die entstehenden Amine neutralisieren dann einen Teil der Säure.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Amine auch durch *reduktive* Abspaltung des Carboxyl-Kohlenstoffs entstehen können, indem unter Eintritt von H *Aminosäure* abgespalten wird:

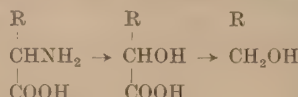


¹ Siehe auch H. KÜHL: Hyg. Rdsch. 22, 1421 (1912).

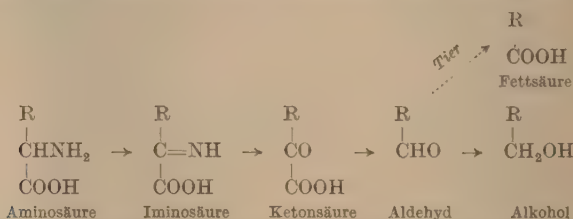
² Nicht selten ändern sich die biochemischen Eigenschaften eines Mikroorganismus bei längerer Fortzüchtung.

In diesem Sinne spricht, daß bei der Fäulnis nicht nur CO_2 , sondern auch Ameisensäure regelmäßig entsteht (HIRSCH).

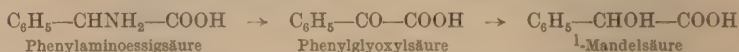
II. Hauptweg: Säurebildung durch *Desaminierung*. Die oxydative, zur Keton-säurebildung führende Desaminierung, die im Tierkörper anscheinend die Hauptrolle spielt, kann auch für den Aminosäureabbau durch *Hefe* als der normale Weg angenommen werden. F. EHRLICH¹ hat gezeigt, daß die Aminosäuren bei Einwirkung gärender Hefe ganz allgemein den um 1 C-Atom ärmeren Alkohol liefern; Leucin z. B. den Isoamylalkohol², Isoleucin den aktiven (+)-Amylalkohol³, Tyrosin den p-Oxyphenyläthylalkohol (Tyrosol³), Tryptophan den Indoläthylalkohol (Tryptophol³), Histidin den Imidazoläthylalkohol (Histidol⁴). F. EHRLICH hatte zunächst angenommen, daß dieser Abbau über die entsprechende Oxsäure geht:



NEUBAUER und FROMHERZ⁵ haben dann die Anschauung begründet, daß die Ammoniakabspaltung auch hier oxydativ verläuft wie im Körper des höheren Tieres. Nach ihnen wird auch hier — wahrscheinlich auf dem Wege über die Iminosäure oder ihr Hydrat — die Keton-säure gebildet. In der Regel bleibt der Abbau nicht auf dieser Stufe stehen, sondern die Keton-säure geht wie im Tierkörper zunächst in den nächstniederen Aldehyd über. Von dieser Stufe ab ist der Weg ein anderer als beim Tier; während bei diesem der Aldehyd zur Säure oxydiert wird, erfolgt bei der Hefegärung eine Reduktion zum Alkohol:



Diese Deutung stützt sich in erster Linie auf das Verhalten der Phenyl-aminoessigsäure; hier bleibt der Abbau zum größten Teil auf der Keton-säurestufe stehen; neben viel Phenylglyoxylsäure wird nur wenig l-Mandelsäure gefunden, und diese ist offenbar erst sekundär aus Phenylglyoxylsäure entstanden.



Doch scheint es, daß die Desaminierung durch Hefe nicht unter allen Umständen über die Keton-säurestufe führt. Daß noch ein anderer Weg zur Verfügung steht, ergibt sich nach KURONO⁶ daraus, daß auch *tertiäre* Aminosäuren durch Hefe in den um 1 C-Atom ärmeren Alkohol übergeführt werden, z. B. die Methyl-propyl-aminoessigsäure in das Methyl-propyl-carbinol; hier kann der Weg über

¹ EHRLICH, F.: Über die Bedeutung des Eiweißstoffwechsels für die Lebensvorgänge in der Pflanzenwelt. Slg. chem.-techn. Vortr. **17** (1911).

² EHRLICH, F.: Z. Ver. dtsh. Zuckerind. **55**, 539 (1905). Verh. Naturf.-Vers. Meran 1905 — Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 1027 (1907).

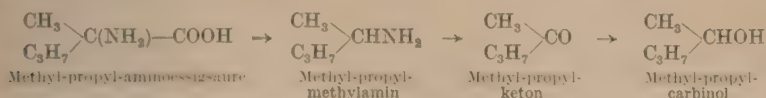
³ EHRLICH, F.: Bresl. chem. Ges. **2** (1910).

⁴ EHRLICH, F.: Ber. dtsh. chem. Ges. **44**, 139 (1911); **45**, 883 (1912).

⁵ NEUBAUER, O. u. K. FROMHERZ: Hoppe-Seylers Z. **70**, 326 (1911).

⁶ KURONO, K.: Biochem. Z. **134**, 424 (1922).

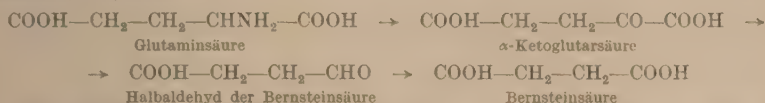
eine Ketonssäure nicht in Betracht kommen: der Abbau erfolgt wahrscheinlich über das Amin und das Keton:



Während beim Keton säureweg die drei Prozesse in der Reihenfolge: oxydative Desaminierung, Decarboxylierung, Reduktion aufeinanderfolgen, tritt hier die Decarboxylierung zuerst ein, dann folgt offenbar die Desaminierung, die auch hier als eine oxydative anzusehen ist; die Reduktion kommt wieder am Schlusse.

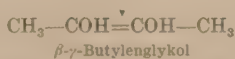
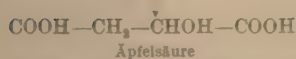
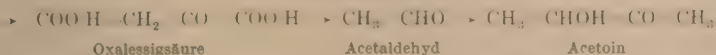
Es ist möglich, daß auch bei anderen Aminosäuren, bei denen der Keton säureweg gangbar wäre, dieser Ketonweg eingeschlagen werden kann. Ausgeschlossen ist er für die Phenylaminoessigsäure, bei der die Keton säure, wie erwähnt, direkt nachweisbar wird.

Die Glutaminsäure wird nach den Untersuchungen von F. EHRLICH sowie NEUBERG und seiner Mitarbeiter¹ von Hefe zu Bernsteinsäure abgebaut. Auch hier ist die intermediäre Bildung der Keton säure (α -Ketoglutar säure) und des Aldehydes (Halbaldehyd der Bernsteinsäure) anzunehmen; der letztere wird aber hier nicht zum Alkohol reduziert, sondern wie beim Tier zur Säure (Bernsteinsäure) oxydiert:



Der direkte Nachweis der Ketoglutar säure als Zwischenprodukt ist bisher allerdings noch nicht gelungen.

Der Abbau der Asparaginsäure durch Hefe ist noch nicht völlig geklärt. Nach Analogie darf man hier die Bildung von Oxalessigsäure als Zwischenprodukt annehmen. Aus dieser entstehen nach den Untersuchungen NEUBERG und seiner Mitarbeiter Acetaldehyd, Acetoin (s. S. 973), β - γ -Butylenglykol und etwas Äpfelsäure:



Nach EFFRONT² soll aus Asparaginsäure hauptsächlich Propionsäure entstehen.

Eine ganze Reihe von Eiweißbausteinen, insbesondere die Basen, sind auf ihr Verhalten bei der Einwirkung gärender Hefe noch nicht untersucht.

* Bei den übrigen Mikroorganismen wird als Produkt der Desaminierung gewöhnlich die der Aminosäure entsprechende Fettsäure, manchmal auch die entsprechende Alkoholsäure (Oxysäure) gefunden. Die Bildung von Alkohol-

¹ NEUBERG, C. u. GORR: Biochem. Z. **154**, 495 (1924).

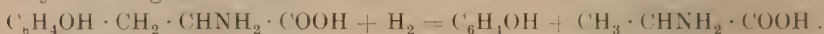
² EFFRONT: C. r. Acad. Sci. **146**, 779 (1908).

säuren ist zuerst von F. EHRlich und K. A. JACOBSEN¹ in Kulturen von Schimmelpilzen (*Oidium lactis*) beobachtet worden; dabei lieferte l-Tyrosin: (–)-Oxyphenylmilchsäure, dl-Phenylalanin: (–)-Phenylmilchsäure, –l-Tryptophan: (–)-Indolmilchsäure. Später wurde Entstehung von Alkoholsäuren aus Aminosäuren auch unter Bakterienwirkung gefunden, besonders von SASAKI und seinen Schülern; es entstehen dabei regelmäßig optisch aktive Formen.

Die Bildung von Alkoholsäuren aus Aminosäuren stellt sich, im ganzen gesehen, als „gleichstufige“, die von Fettsäuren als reduktive Desaminierung dar. Es könnte sein, daß es sich dabei um grundsätzlich andere Chemismen der NH_2 -Abspaltung handelt wie bei der oxydativen Desaminierung beim Tier und bei der Hefe. Wahrscheinlicher ist es, daß auch hier zunächst auf oxydativem Wege die Ketonsäure entsteht, aber sofort durch Reduktion zur Alkoholsäure und weiter zur Fettsäure umgewandelt wird. Diese Vorstellung wird, wenigstens für die Oxyssäuren, durch die Erfahrungen SASAKIS über ihre Drehungsrichtung gestützt². Die gebildete optisch aktive Form der Oxyssäure entspricht durchaus nicht immer der der Aminosäure, aus der sie entstanden ist. Aus dem natürlichen l-Tyrosin bildet z. B. der *B. subtilis* die linksdrehende Form der p-Oxyphenylmilchsäure; *B. proteus* und *Bact. coli* comm. dagegen die antipodische rechtsdrehende Form. Mindestens bei einer von beiden muß eine indirekte Bildung über eine optisch inaktive Substanz, am einfachsten über die Ketonsäure (vielleicht auch über die ungesättigte Säure), angenommen werden. Noch weiter bekräftigt wird diese Deutung durch die Tatsache, daß die genannten Bakterienarten aus dem nicht natürlichen d-Tyrosin *dieselben* aktiven Formen der Oxyphenylmilchsäure bilden wie aus dem l-Tyrosin.

Die Annahme, daß die Desaminierung zunächst regelmäßig eine oxydative ist, kann auch für anaerobe Bedingungen aufrechterhalten werden. Nur müssen hier andere Stoffe als Sauerstoff als H-Acceptoren wirken.

Die durch Desaminierung aus den Aminosäuren gebildeten Säuren können unter dem Einfluß der Tätigkeit der Mikroorganismen einem *weiteren Abbau* unterliegen, der zu *Verkürzungen der Kohlenstoffkette* führt. Ein Beispiel hierfür ist der oben erwähnte Übergang der Ketonsäuren in den nächst niederen Alkohol bei der Hefegärung. Meist handelt es sich bei diesen weitergehenden Abbauprozessen um oxydative Prozesse (z. B. Bildung von p-Oxyphenylelessigsäure aus p-Oxyphenylpropionsäure). Danach ist verständlich, daß solche Prozesse hauptsächlich durch Aerobier bei Gegenwart von O ablaufen. Doch können sie auch bei völligem Abschluß von O stattfinden. Auch hier müssen an Stelle des O andere H-Acceptoren bzw. O-Donatoren zur Verfügung stehen. ELLINGER³ machte darauf aufmerksam, daß eine weitgehende Abspaltung von Seitenketten auch ohne jede Oxydation, durch rein reduktive Prozesse denkbar ist, indem z. B. im Tyrosin die ganze Seitenkette durch H ersetzt würde:



Beweise für das Vorkommen derartiger Prozesse liegen aber nicht vor.

Neben den besprochenen Veränderungen kommen auch *echte synthetische* Prozesse vor. Sie sind notwendig zum Aufbau des Bakterieneiweißes aus den verfügbaren C- und N-Quellen. Nur wenige dieser synthetischen Vorgänge konnten bisher einzeln gefaßt und untersucht werden: so die von NEUBERG⁴

¹ EHRlich, F. u. K. A. JACOBSEN: Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 888 (1911).

² Literatur s. S. 973: Bakt. Abbau des Tyrosins.

³ ELLINGER, A.: Asher-Spiros Erg. Physiol. **6**, 29 (1907).

⁴ NEUBERG, C. u. Mitarbeiter: Biochem. Z. **115**, 282 (1921); **121**, 311 (1921); **127**, 327 (1922); **128**, 608, 610 (1922); **143**, 553 (1923); **154**, 495 (1924); **156**, 278, 374 (1925) – Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1436 (1924). — HIRSCH, J.: Biochem. Z. **131**, 178 (1922).

entdeckte echte C-C-Synthese durch die Carboxylase der Hefe. Sie vermag 2 Mol. Aldehyd synthetisch zu verkoppeln, z. B. 2 Mol. Acetaldehyd zu Acetoin: $\text{CH}_3 \cdot \text{CHO} + \text{CH}_3 \cdot \text{CHO} \rightarrow \text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$. Nur das eine der beiden Mol. Acetaldehyd kann dabei von Aminosäuren geliefert werden.

Synthetische Vorgänge spielen vielleicht auch mit bei der Bildung einer Reihe von giftigen Faulnisbasen¹, wie Marcitin $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}_3$, Putrin $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, Viridin $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ und Sepsin $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$; die letztgenannte scheint in Beziehungen zum Cadaverin und damit zum Lysin zu stehen. Doch kommt auch eine Bildung dieser Faulnisbasen aus lecithinartigen Stoffen in Betracht.

Die durch Bakterienwirkung im Darm erzeugten Produkte kommen zur Resorption. Im Organismus erfahren sie fast alle weitere Veränderungen, die zu einem großen Teil als Entgiftungsvorgänge aufgefaßt werden müssen. Viele Faulnisprodukte, besonders die der aliphatischen Reihe, werden vollständig verbrannt; viele andere, besonders die cyclischen Bausteine, sind nicht völlig zerstörbar, gehen in mehr weniger veränderter Form in den Harn über und sind hier Zeugen der stattgehabten Eiweißfäulnis.

Produkte der bakteriellen Zersetzung der einzelnen Eiweißbausteine. Zunächst soll die Bakterienwirkung auf die cyclischen Aminosäuren besprochen werden.

Die bakteriellen Zersetzungsprodukte des *Tyrosins* kann man in basische, saure und neutrale gliedern.

Als *basisches* Produkt kommt nur das *Tyramin*² (p-Oxyphenyläthylamin) in Betracht, das durch einfache Decarboxylierung aus Tyrosin entstehen kann. Es wurde zuerst von BRIEGER aus faulen menschlichen Leichen, sowie aus Typhuskulturen isoliert („Mydin“); später wurde es im zersetzten Pferdefleisch (BARGER und WALPOLE), im Käse (VAN SLYKE und HART, WINTERSTEIN und KÜNG, F. EHRLICH und LANGE) gefunden; ferner bei der Einwirkung von Reinkulturen von *B. coli* comm., *B. proteus*, *B. lactis aerogenes* und von *B. aminophilus intestinalis* auf Tyrosin, und zwar dann, wenn durch Anwesenheit von primärem Phosphat oder durch Mitvergärung von Kohlehydrat für saure Reaktion gesorgt war; nicht dagegen bei alkalischer Reaktion. Die Base entsteht zweifellos auch im Darm der Säugetiere und des Menschen³.

In alkalischer Lösung, wenn z. B. die Nährflüssigkeit mit HENDERSONScher Phosphatlösung angesetzt wird (s. oben S. 969), entstehen bei der Einwirkung der meisten Bakterien auf Tyrosin *Carbonsäuren*. Folgende Säuren wurden gefunden:

1. *p-Oxyphenyl- α -milchsäure*. Die (–)-Form dieser Säure wurde von F. EHRLICH und K. A. JACOBSEN⁴ als Abbauprodukt des l-Tyrosins durch Schimmelpilze (*Odium lactis*, *Monilia candida*) festgestellt. SASAKI erhielt sie bei der Einwirkung von *B. proteus* und *B. coli* comm. auf l-Tyrosin. Kulturen von *B. subtilis* lieferten dagegen die linksdrehende Form. Auch aus d-Tyrosin bildet *B. proteus* die (–), *B. subtilis* die (+)-Form. Diese Feststellungen sprechen dafür, daß die

¹ ACKERMANN: Hoppe-Seylers Z. **54**, 1 (1907/8); **57**, 28 (1908). — FAUST: Arch. f. exper. Path. **51**.

² GAUTIER: Bull. Soc. Chim. (3), **35**, 1195 (1906). — ROSENHEIM: J. of Physiol. **38**, 337 (1909). — BARGER u. WALPOLE: Ebenda **38**, 343 (1909). — BARGER, Hoppe-Seylers Z. **61**, 188 (1909). — ACKERMANN: Ebenda **60**, 482 (1909).

³ SASAKI, T.: Biochem. Z. **59**, 429 (1914). — Acta Scholae med. Kioto **1**, 103 (1916). — BERTHELOT, A.: C. r. Acad. Sci. **153**, 306 (1911).

⁴ EHRLICH, F. u. K. A. JACOBSEN: Ber. deutsch. chem. Ges. **44**, 888 (1911). — SASAKI, T.: Acta Scholae med. Kioto **1**, 103 (1916). — J. of biol. Chem. **32**, 527 (1917). — SASAKI, T. u. J. OTSUKA: Ebenda 533.

Oxyphenylmilchsäure sekundär aus einem primär gebildeten inaktiven Produkt, vermutlich Oxyphenylbrenztraubensäure, entsteht (SASAKI, s. oben S. 972).

2. *p*-Cumarsäure (*p*-Oxyphenylacrylsäure) wurde von HIRAI¹ bei der Einwirkung von *B. proteus vulgaris* auf Tyrosin aufgefunden; ihre Entstehung ist leicht verständlich, wenn man sich vergegenwärtigt, daß die Ketonsäuren außer in der eigentlichen Ketoform $R-CH_2-CO-COOH$ auch in einer Enolform $R-C=COH-COOH$ auftreten können; die Reduktion der Ketoform führt zur Oxsäure, die der Enolform zur ungesättigten Fettsäure $R-CH=CH-COOH$ (s. auch Urocaninsäure S. 891).

3. *p*-Oxyphenylpropionsäure (Hydro-*p*-cumarsäure) ist als Fäulnisprodukt des Tyrosins seit BAUMANN² bekannt. Neuerdings wurde sie von SASAKI² neben (-)-Oxyphenylmilchsäure unter den Produkten der Einwirkung des *B. proteus* auf Tyrosin gefunden. Sie entsteht jedenfalls durch eine Kombination von Desaminierung und Reduktion; doch ist zum mindesten nicht ausgeschlossen, daß auch intermediär oxydative Prozesse mitspielen, indem zunächst Ketonsäure entstünde, die dann durch Reduktion über die Oxyphenylmilchsäure oder die *p*-Cumarsäure in die Oxyphenylpropionsäure überginge (s. oben S. 972).

4. *p*-Oxyphenylelessigsäure wurde ebenfalls schon von BAUMANN unter den Fäulnisprodukten gefunden. HIRAI³ isolierte sie aus Proteusulturen, denen Tyrosin zugesetzt worden war, besonders bei Verwendung eines glycerinfreien Nährbodens (Ringerlösung). Der Weg ihrer Bildung ist vielleicht nicht einheitlich. Sie könnte einerseits aus primär gebildetem Tyramin (über Tyrosol) entstehen; andererseits ist ihre Bildung aus *p*-Oxyphenylpropionsäure durch BAUMANN⁴ festgestellt. Der Versuch HIRAI'S, *p*-Oxyphenylmilchsäure durch *Proteus* zu *p*-Oxyphenylelessigsäure abzubauen, verlief negativ.

5. Die *p*-Oxybenzoesäure wurde von HIRAI bei sehr lange dauernder (100tägiger) Einwirkung von *Proteus* auf Tyrosin in Ringerlösung in kleiner Menge isoliert. Sie ist wohl aus *p*-Oxyphenylelessigsäure durch oxydativen Abbau entstanden, vermutlich über den *p*-Oxybenzaldehyd.

6. Nach einer vereinzelt gebliebenen Angabe von E. und H. SALKOWSKI⁵ wären Fäulnisbakterien imstande, die Phenolgruppe des Tyrosins zu reduzieren; in einem Versuche, in dem 20 g Tyrosin in Nährlösung mit faulender Fleischflüssigkeit geimpft worden war, konnten sie 1,2 g reiner Phenylpropionsäure isolieren.

Von neutralen Substanzen wurden folgende als bakterielle Abbauprodukte des Tyrosins aufgefunden:

1. *Tyrosol* (*p*-Oxyphenyläthylalkohol). Bei der Hefegärung entsteht es als Hauptprodukt. HIRAI⁶ hat es auch bei Einwirkung von *B. lactis aerogenes* in kleiner Menge erhalten. In Versuchen mit verschiedenen Stämmen dieses Bakteriums wurde in manchen Fällen Tyramin, in anderen Tyrosol isoliert; das spricht dafür, daß das Tyrosol aus Tyramin durch Desaminierung hervorgeht: vielleicht tritt die Desaminierung des Tyramins dann ein, wenn N-Bedarf vorliegt. Für die Hefe ist die Desaminierung des Tyramins zu Tyrosol durch NEUBAUER und FROMHERZ⁷ sichergestellt. Andererseits ist auch eine Entstehung von Tyrosol auf dem Wege über *p*-Oxyphenylmilchsäure nicht ausgeschlossen.

¹ HIRAI, K.: Biochem. Z. **114**, 71 (1920); **135**, 299 (1923).

² BAUMANN, E.: Ber. dtsh. chem. Ges. **12**, 1452 (1879); **13**, 279 (1880). — SASAKI, T.: Zitiert auf S. 973.

³ HIRAI, K.: Zitiert unter ¹.

⁴ BAUMANN, E.: Hoppe-Seylers, Z. **4** 304, (1880).

⁵ SALKOWSKI, E. u. H.: Hoppe-Seylers Z. **7**, 450 (1883).

⁶ HIRAI, K.: Acta Scholae med. Kioto **2**, 425 (1918).

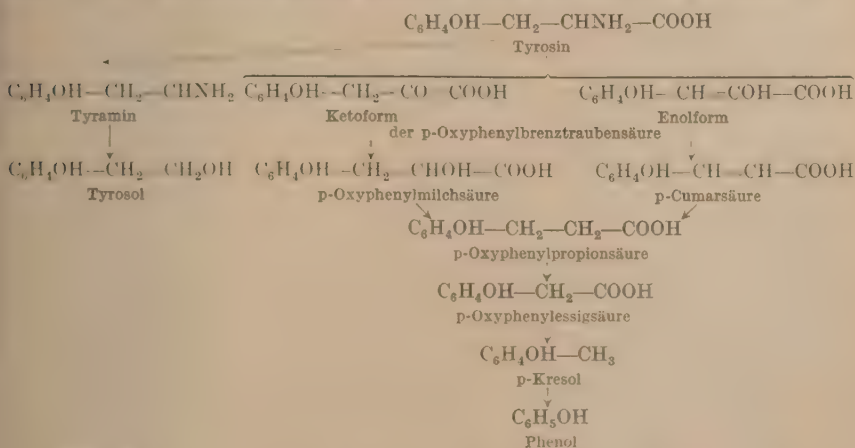
⁷ NEUBAUER, O. u. K. FROMHERZ: Hoppe-Seylers Z. **70**, 326 (1911).

2. *p*-Oxybenzaldehyd wurde von HIRAI¹ unter den Produkten der Proteus-einwirkung in Ringerlösung aufgefunden; HIRAI betrachtet ihn als Vorstufe der *p*-Oxyphenylelessigsäure.

3. *p*-Kresol wurde von BAUMANN als Fäulnisprodukt festgestellt². Es dürfte durch CO₂-Abspaltung aus *p*-Oxyphenylelessigsäure entstehen. TSUDJI³ vermifft es bei Einwirkung von *B. coli* comm. auf Tyrosin.

4. Phenol, ebenfalls von BAUMANN aufgefunden, aber nur bei Gegenwart von Sauerstoff². Als Phenolbildner kommt nach den vorliegenden Untersuchungen nur das *B. coli* comm. in Betracht, und zwar anscheinend eine besondere Rasse (*B. coli* phenologenes⁴). BAUMANN und NENCKI faßten das Phenol als Endprodukt der Tyrosinfäulnis auf, die über *p*-Oxyphenylpropionsäure, *p*-Oxyphenylelessigsäure, *p*-Kresol und die (von ihnen direkt noch nicht isolierte) *p*-Oxybenzoesäure zum Phenol führe (Schema weiter unten). M. SIEGFRIED und R. ZIMMERMANN⁵ haben den Übergang verführten Kresols in Phenol beim Hund nachweisen können; *p*-Oxybenzoesäure lieferte dagegen nur ganz geringe Mengen von Phenol, so daß sie von den genannten Autoren nicht als Zwischenprodukt angesehen wird. Umgekehrt hat RHEIN⁶ mit seinem *B. coli* phenologenes aus keiner der früher angenommenen Zwischenstufen Phenol erhalten außer aus *p*-Oxybenzoesäure; er meint deshalb, es käme nur dann zur Phenolbildung, wenn das Tyrosin direkt am β -Kohlenstoffatom angegriffen würde (man könnte an die bisher nicht geprüfte *p*-Cumarsäure als Zwischenprodukt denken). Vermutlich spielen auch hier Verschiedenheiten der Stämme und der Nährböden eine Rolle.

5. Bei längerdauernder Einwirkung von *Proteus vulgaris* auf Tyrosin in glycerinfreier Ringerlösung beobachtete HIRAI¹ jedesmal die Bildung eines schwarzen, in Flocken sich abscheidenden Farbstoffes. Zum Unterschiede von den meisten Melaninen war er in Alkohol löslich. Schwefel und Eisen enthielt er nicht. Es dürfte hier eine *Tyrosinase*-Wirkung vorliegen. Auch bei zahlreichen andern Bakterien wurde Tyrosinasewirkung beobachtet⁷.



¹ HIRAI, K.: Biochem. Z. **135**, 299 (1923).

² BAUMANN, E. u. L. BRIEGER: Hoppe-Seyler's Z. **3**, 149 (1879). WEYL, P.: Ebenda **3**, 312 (1879).

³ TSUDJI, M.: J. of biol. Chem. **38**, 13 (1919).

⁴ RHEIN, M.: Biochem. Z. **84**, 246 (1917); **87**, 123 (1918). — Siehe auch A. BERTHELOT: C. r. Acad. Sci. **164**, 196 (1917).

⁵ SIEGFRIED, M. u. R. ZIMMERMANN: Biochem. Z. **46**, 210 (1912).

⁶ RHEIN, M.: Zitiert unter ⁴.

⁷ STAPP, C.: Biochem. Z. **141**, 42 (1923).

Schicksal der bakteriellen Fäulnisprodukte des Tyrosins im Organismus: Die p-Oxyphenylpropionsäure wird durch Oxydation und Abbau in p-Oxybenzoesäure verwandelt, die mit Glykokoll gepaart als p-Oxyhippursäure ausgeschieden wird¹. Vielleicht wird sie zum Teil auch weiter verändert; nach Verfütterung von p-Oxybenzoesäure bei einem Hund fand BAUMANN Phenol im Urin.

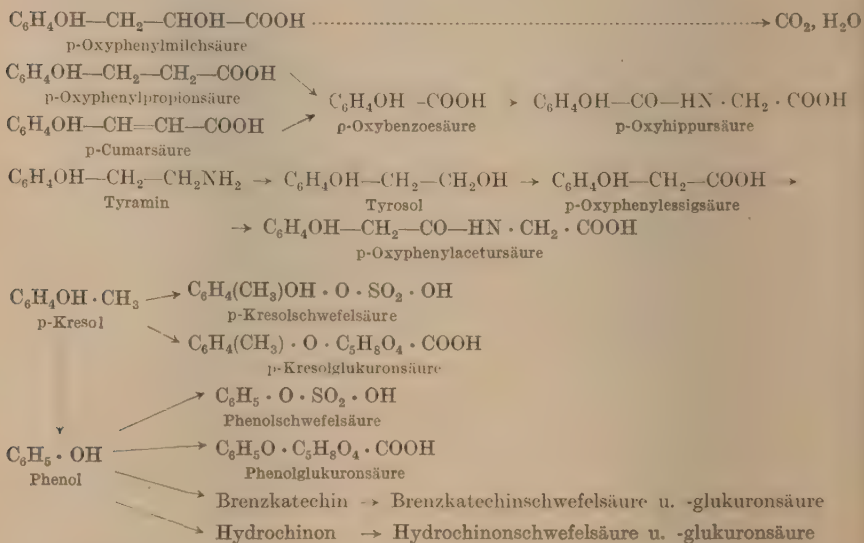
Die p-Cumarsäure erfährt das gleiche Schicksal wie die p-Oxyphenylpropionsäure².

Die p-Oxyphenylelessigsäure wird nicht in p-Oxybenzoesäure verwandelt, sondern zum Teil unverändert ausgeschieden, zum Teil mit Glykokoll gepaart als p-Oxyphenylacetursäure. Zum Teil wird sie auch weiteroxydiert³.

Das Tyramin wird zu einem erheblichen Teil in p-Oxyphenylelessigsäure übergeführt. Gegen 25% erscheinen in dieser Form (als solche oder als Oxyphenylacetursäure) im Urin (s. S. 927 unter Aminbildung im Tierkörper).

Die p-Oxyphenylmilchsäure ist ziemlich schlecht zerstörbar (s. oben S. 925).

p-Kresol und Phenol werden durch Paarung entgiftet und in der Form von Ätherschwefelsäuren und gepaarten Glykuronsäuren ausgeschieden. Ein kleiner Teil von ihnen wird auch weiteroxydiert und führt so zum Auftreten von Brenzkatechinschwefelsäure und Hydrochinonschwefelsäure bzw. -glukuronsäure. Über Lokalisation und Chemismus dieser Paarungen s. dies. Bd. FROMHERZ: Intermediärer Stoffwechsel körperfremder Substanzen.



Nach den Untersuchungen E. BECHERS und seiner Mitarbeiter⁴ finden sich im normalen Blut nur sehr kleine Mengen dieser Fäulnisprodukte des Tyrosins

¹ BAUMANN, E. u. HERTER: Hoppe-Seylers Z. **1**, 253 (1877).

² Siehe dies. Bd. FROMHERZ: Intermed. Stoffwechsel körperfremder Substanzen.

³ SCHOTTEN, C.: Hoppe-Seylers Z. **7**, 23 (1882). — SALKOWSKI, E. u. H.: Ebenda **7**, 161 (1882).

⁴ BECHER, E. u. Mitarbeiter: Münch. med. Wschr. **71**, 1677 (1924); **72**, 2009 (1925); **73**, 146, 1694 (1926); **74**, 1656 (1927). — Dtsch. Arch. klin. Med. **148**, 78, 159 (1925); **152**, 82 (1926). — Z. klin. Med. **104**, 29, 104 (1926). — Zbl. inn. Med. **1925**, 353.

(und der beiden anderen aromatischen Aminosäuren); als normale Zahl für die Phenole ergab sich etwa 0,05 mg%, für die aromatischen Oxyssäuren ein Wert entsprechend 0,1 mg% NaOH. Bei Zuständen mit gesteigerter Darmfäulnis kann ihre Menge erhöht sein. Besonders große Mengen von Phenolen (gebundenen und auch freien) und aromatischen Oxyssäuren fanden sich bei insuffizienten Schrumpfnieren mit Urämie. BECHER spricht ihnen eine wesentliche Bedeutung für die Pathogenese der urämischen Erscheinungen zu, die danach als Auto-intoxikation mit Produkten der bakteriellen Aminosäurenzersetzung zu deuten wäre. Bei schwerer Urämie treten diese Stoffe auch in den Liquor cerebrospinalis über.

Phenylalanin. Die bakterielle Zersetzung dieser Aminosäure verläuft im allgemeinen analog wie die des Tyrosins.

Das *Phenyläthylamin* wurde zuerst von NENCKI¹ bei der Eiweißfäulnis aufgefunden; später von SPIRO² bei der Fäulnis von Leim, von BARGER und WALPOLE² in faulendem Fleisch, von EMMERLING¹ bei der Einwirkung des Streptococcus longus. Versuche mit reinen Lösungen von d, l-Phenylalanin und Reinkulturen von B. proteus und B. subtilis haben folgendes ergeben²: Bei saurer Reaktion, wie sie durch Verwendung eines milchzuckerhaltigen Nährbodens erreicht wird, wird reichlich Amin gebildet. Züchtet man dagegen in alkalischem Medium (HENDERSONSche Phosphatmischung³, $p_H = 7,7$), so entsteht nur eine kleine Menge Amin, als Hauptprodukt *Phenyl- α -milchsäure*. Diese erweist sich als optisch aktiv, und zwar bei Subtilis als linksdrehend, bei Proteus (und bei Oidium lactis) als rechtsdrehend. Die Sachlage ist hier augenscheinlich analog wie beim Tyrosin (s. S. 973), nur deshalb weniger klar, weil die Fäulnisversuche beim Phenylalanin bisher nur mit der racemischen Form durchgeführt sind.

Die bei der Fäulnis gefundene *Phenylpropionsäure*⁴ (Hydrozimtsäure) entsteht jedenfalls aus Phenylalanin (s. jedoch auch S. 974 unter Tyrosin). *Phenyl-essigsäure* wurde von E. und H. SALKOWSKI bei der Eiweißfäulnis entdeckt: bei der Fäulnis von Phenylalanin mit Kloakenschlamm — bei der oxydativen Prozesse begünstigt sind — wurde sie von BAUMANN gefunden⁴. Bildung der ungesättigten Fettsäure (Zimtsäure) ist beim Phenylalanin (im Gegensatz zum Tyrosin) noch nicht beobachtet worden.

Phenyläthylalkohol, der bei bakterieller Phenylalaninzersetzung ebenfalls nachgewiesen wurde, ist wohl als weiteres Umwandlungsprodukt des Phenyläthylamins aufzufassen⁵.

Bei langdauernder Fäulnis unter O-Zutritt scheinen weitgehende oxydative Abbauprozesse eintreten zu können. BAUMANN beobachtete, daß bei dreiwöchentlicher Einwirkung von Kloakenschlamm auf Phenylpropionsäure *Phenole* gebildet wurden, die nach weiteren 3 Wochen völlig verschwunden waren (Zerstörung des Benzolringes?).

Von diesen Fäulnisprodukten des Phenylalanins wird die Phenylpropionsäure im Organismus durch β -Oxydation und Abspaltung zweier C-Atome in *Benzoessäure* übergeführt, die dann mit Glykokoll gepaart als Hippursäure zur Ausscheidung kommt. Daraus erklärt sich das Vorkommen dieser Säure im Harn

¹ NENCKI, M.: J. f. prakt. Chem. **26**, 47 (1882). — SPIRO, K.: Hofmeisters Beitr. **1**, 347 (1901). — BARGER, G. u. G. S. WALPOLE: J. of Physiol. **38**, 343 (1909). — EMMERLING: Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 272 (1896); **30**, 1863 (1897).

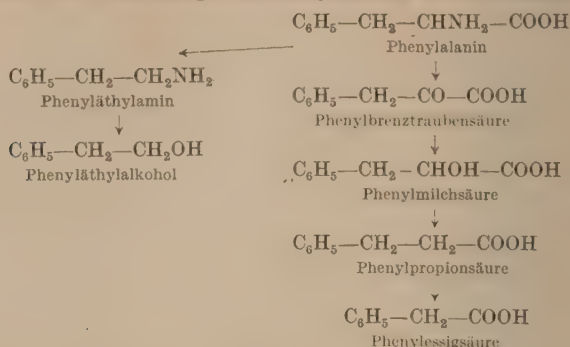
² AMATSU, H. u. M. TSUDJI: Acta Scholae med. Kioto **2**, 447 (1918).

³ Siehe HENDERSON: Asher-Spiro Erg. Physiol. **8**, 254 (1909).

⁴ SELTENEY, L.: Mh. Chem. **10**, 908 (1889). — SALKOWSKI, E. U. H.: Hoppe-Seylers Z. **7**, 161 (1883); **9**, 491 (1885); **10**, 150 (1886). — E. BAUMANN: Ebenda. **7**, 282 (1883).

⁵ Siehe M. GUGGENHEIM: Die biogenen Amine, S. 288.

Schema für die Zersetzung des Phenylalanins durch Bakterien:

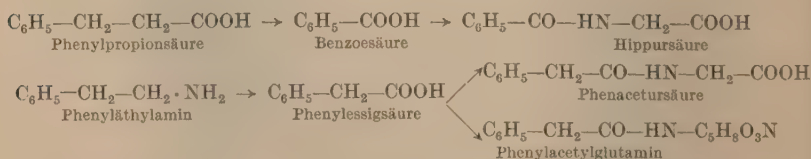


auch bei benzoefreier Ernährung¹. Nach energischer Desinfizierung des Darms sah BAUMANN sie aus dem Urin verschwinden².

Die Phenylessigsäure wird nicht weiteroxydiert, sondern direkt an Glykokoll (beim Tier) bzw. an Glutamin (beim Menschen) gepaart und so als *Phenacetursäure* bzw. als *Phenacetylglutamin* ausgeschieden.

Phenyläthylamin kommt in der gleichen Form zur Ausscheidung (s. oben Aminbildung).

Die Phenylmilchsäure ist größtenteils verbrennlich (s. oben S. 925).



Die bakterielle Zersetzung des *Tryptophans* zeigt Ähnlichkeit mit der des Tyrosins.

Bildung von *Tryptamin* (Indoläthylamin) ist von EWINS und LAIDLAW³ bei der Einwirkung solcher Organismen gefunden worden, die auch Tyrosin und Histidin decarboxylieren. GRIMMER und WIEMANN³ fanden es als Produkt bei der Zersetzung von Casein durch *Bac. mesentericus*.

B. proteus bildet aus l-Tryptophan in alkalischem Nährmedium (–)- β -Indolmilchsäure⁴, *B. subtilis* dagegen die rechtsdrehende Form (Analogie mit Tyrosin, die wie bei diesem für das intermediäre Auftreten einer inaktiven Substanz, hier der Indolbrenztraubensäure, spricht). *Indolpropionsäure* (früher als Skatol-essigsäure gedeutet) wurde von NENCKI⁵ und von E. SALKOWSKI⁵ unter den

¹ SALKOWSKI: Ber. dtsch. chem. Ges. **11** 500 (1878). — MEISSNER u. SHEPARD: Untersuchungen über das Entstehen der Hippursäure im tierischen Organismus. Hannover 1886.

² BAUMANN: Hoppe-Seylers Z. **10**, 131 (1886).

³ LAIDLAW, P. P.: Biochemic. J. **6**, 141 (1911). — EWINS u. LAIDLAW: Ebenda **7**, 18 (1913). — GRIMMER u. B. WIEMANN: Forschgn. Milchwirtsch. **1**, 2 (1921).

⁴ SASAKI, T. u. J. OTSUKA: Biochem. Z. **121**, 167 (1921).

⁵ NENCKI, M.: Mh. Chem. **10**, 506 (1889). — SALKOWSKI, E.: Hoppe-Seylers Z. **27**, 303 (1899). — ELLINGER, A.: Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 2884 (1905). — HOPKINS, F. G. u. S. W. COLE: J. of Physiol. **27**, 418 (1901); **29**, 451 (1903).

Faulnisprodukten des Eiweißes gefunden, von HOPKINS und COLE unter den bakteriellen Zersetzungsprodukten des Tryptophans sichergestellt. *Indolessigsäure* (früher fälschlich als Skatolcarbonsäure aufgefaßt) wurde von E. und H. SALKOWSKI¹ bei Eiweißfäulnis, von HOPKINS und COLE¹ unter den Zersetzungsprodukten des Tryptophans gefunden.

Wie beim Tyrosin bleibt die bakterielle Zersetzung des Tryptophans bei diesen Säuren nicht stehen, sondern es kommt zur weiteren Abspaltung der COOH-Gruppe und endlich zur vollständigen Abtragung der Seitenkette. Dem β -Kresol entspricht hier das *Skatol*, dem Phenol das *Indol*. Diese beiden Substanzen sind schon lange als typische Fäulnisstoffe bekannt²; als bakterielle Zersetzungsprodukte des Tryptophans wurden sie von HOPKINS und COLE sowie von ELLINGER festgestellt. *Indol* entsteht in der Regel nur bei Zutritt von Sauerstoff; bei anaerober Fäulnis wurde es regelmäßig vermißt^{3,4}, nur TISSIER und MARTTELY⁵ geben an, daß die obligaten Anaerobier *Bac. perfringens* und *Bac. bifermentans* sporogenes Indol bilden. Nach den Untersuchungen von FRIEBER⁵ greifen auch die indolnegativen Bakterien Tryptophan an; sie vermögen die NH₂-Gruppe und das α -Kohlenstoffatom abzuspalten, so daß Indolessigsäure entsteht (positive SALKOWSKISCHE Reaktion), evtl. auch Skatol (s. unten). Die indolpositiven Bakterien führen die Zersetzung über diese erste Etappe hinaus, indem sie auch das β -Kohlenstoffatom zu verwerten vermögen; so entsteht als zweite Etappe das Indol (positive Reaktion mit dem EHRLICHschen Dimethylaminobenzaldehyd). Stellt man ihnen reichlich assimilierbare Kohlenstoffquellen (Traubenzucker) zur Verfügung, so kann auch bei ihnen die Indolbildung ausbleiben. Aus reiner Indolessigsäure vermögen sie jedoch kein Indol zu bilden. Daß Tryptophan auch bei der Fäulnis im Darm Indol liefert, haben ELLINGER und GENTZEN⁶ gezeigt: nach Injektion von Tryptophan in den Dickdarm von vorher indikanfreien Kaninchen trat Indikan im Harn auf; nicht dagegen, wenn Tryptophan subcutan oder per os zugeführt wurde. Diese Befunde wurden von ASAYAMA⁶ bestätigt.

Die Bedingungen für die Bildung von *Skatol* sind nach HERTER ganz andere als die für Indolbildung. Das Skatol wird von *B. coli* comm. nur in Spuren gebildet, dagegen reichlich durch gewisse anaerobe Fäulnisbakterien. SASAKI und OTSUKA⁷ fanden es in einem putriden Sputum, in dem es durch *B. pyocyaneus* gebildet worden war. Vermutlich entsteht es aus Indolessigsäure durch CO₂-Abspaltung.

Ein besonderes Interesse verdient die von SASAKI entdeckte Umwandlung des Tryptophans in *Anthranilsäure*⁸ unter Einwirkung des *B. subtilis*. Hier wird der Pyrrolring aufgesprengt, und zwar anscheinend an derselben Stelle wie bei der Kynurensäurebildung im Organismus des Hundes (s. oben S. 886). Hier wie dort dürfte als Zwischenprodukt die o-Aminobenzoylbrenztraubensäure anzunehmen sein.

¹ SALKOWSKI, E. u. H.: Hoppe-Seylers Z. **9**, 8 (1884). HOPKINS u. COLE: Zitiert auf S. 978.

² BOFF, F.: Liebigs Ann. Chem. u. Pharm. **69**, 16 (1849). KÜHNE: Ber. dtsch. chem. Ges. **8** (1875). NENCKI, M.: Ebenda **8**, 356 (1875). BRIGER, L.: Ebenda **10**, 1027 (1877); **12** (1879). — SALKOWSKI, E. u. H.: Ebenda **13**, 191 (1880).

³ KERRY: Mh. Chem. **10**, 864 (1889).

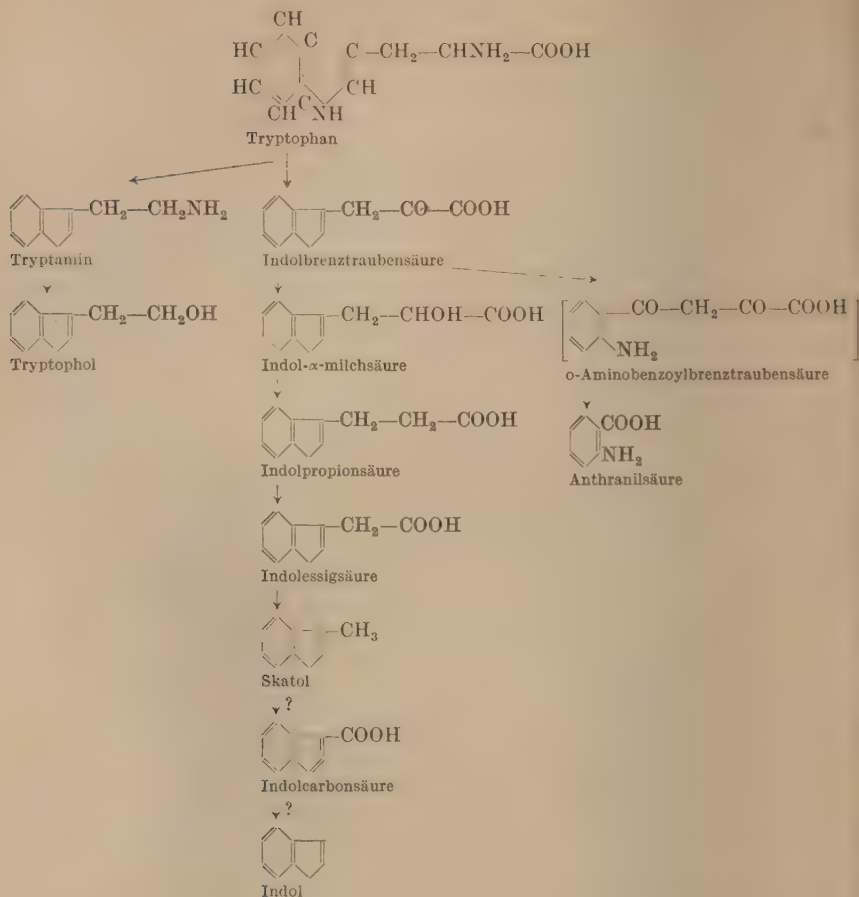
⁴ FRIEBER, W.: Zbl. Bakter. I, **87**, 254 (1921).

⁵ TISSIER u. MARTTELY: Ann. Inst. Pasteur **16**, 865 (1902).

⁶ ELLINGER, A. u. M. GENTZEN: Holmeisters Beitr. **4**, 171 (1903). ASAYAMA, CH.: Acta Scholae med. Kioto **1**, 115 (1916).

⁷ SASAKI, T. u. J. OTSUKA: Dtsch. med. Wschr. **39**, 159 (1913).

⁸ SASAKI, T.: J. of Biochem. **2**, 251 (1923).



Dieses Schema, das in einfacherer Form auf BAUMANN und NENCKI zurückgeht, ist allerdings ebensowenig sicher bewiesen wie das der Tyrosinfäulnis. Die Indolcarbonsäure ist bisher bei der bakteriellen Zersetzung noch nicht isoliert worden. Vor allem ist es aber fraglich, ob Indol wirklich auf dem Wege über Skatol entsteht. Es ist bemerkenswert, daß GENTZEN¹ nach Injektion von Skatol in den Dickdarm von Kaninchen keine Vermehrung des Harnindikans fand. Schon NENCKI hat darauf hingewiesen, daß Indol auf einem direkteren Weg aus Tryptophan entstehen könnte; man kann z. B. an die intermediäre Bildung von Indolacrylsäure denken (s. auch Phenolbildung aus Tyrosin S. 975).

Schicksal der Tryptophan-Fäulnisprodukte im Körper: Die Indolpropionsäure wird im Organismus weiterverändert; ihr Umwandlungsprodukt ist im Urin durch eine Farbreaktion mit HCl und einem Oxydationsmittel nachweisbar, konnte jedoch noch nicht in reinem Zustand isoliert werden². Ob Indolcarbonsäure im Harn vorkommt und ob sie aus Indolpropionsäure entsteht, ist zum min-

¹ GENTZEN: Inaug.-Diss. Königsberg 1904.

² PORCHER u. HERVIEUX: Hoppe-Seylers Z. **45**, 486 (1905). — F. W. WARD: Biochem. J. **17**, 907 (1923).

desten noch ungewiß (s. S. 982 unter Indol). Injizierte Indolcarbonsäure wird nach HOMER¹ und nach WARD² unverändert ausgeschieden; nach PORCHER und HERVIEUX liefert sie kein Indican, sondern ein anderes Chromogen².

Die Indolelessigsäure kommt mit Glykokoll gepaart als *Indolacetursäure* zur Ausscheidung (EWINS und LAIDLAW³, HOMER¹). Diese gibt Veranlassung zu der sog. *Urorosinreaktion* des Harns¹ (Rotfärbung mit $1,10^{-1}, 2$ Vol. 10proz. Salzsäure, noch besser gelingt die Reaktion bei leichtem Erwärmen oder Zusatz von NaNO_2). Der gebildete rote Farbstoff läßt sich mit Amylalkohol ausschütteln; charakteristischer Spektralstreifen 579–539. Die Indolacetursäure zersetzt sich sehr leicht unter Bildung von Indolelessigsäure, die bei Behandlung mit Salzsäure einen roten Farbstoff mit einem etwas anders liegenden Streifen (552–539) liefert. — Die Substanz gibt auch die EHRLICHsche Probe mit Dimethylaminobenzaldehyd. — Ein Teil der Indolelessigsäure wird im Organismus verbrannt, scheinend unter Aufspaltung des Indolringes (EWINS und LAIDLAW³).

Das Tryptamin geht im Organismus in *Indolelessigsäure* und *Indolacetursäure* über (zu etwa 30%: s. auch S. 890 u. 983). Auch Indoläthylalkohol wird im Organismus in Indolelessigsäure umgewandelt⁴.

Das Indol erscheint im Harn als indigobildende Substanz, als *Harnindican*. JAFFÉ⁵ fand zuerst, daß bei Zufuhr von Indol die Menge des Harnindicans stark ansteigt. BAUMANN stellte fest, daß das Indican in der Hauptsache ein Salz der Indoxylschwefelsäure ist; neben dieser kommt aber auch Indoxylglykuronsäure im Harn vor (SCHMIEDEBERG, HOPPE-SEYLER). Aus diesen Befunden ergibt sich, daß das Indol im Organismus zu Indoxyl oxydiert und dann an Schwefelsäure, zu einem kleineren Teil an Glykuronsäure gebunden wird. GAUTIER und HERVIEUX⁶ verlegen die Indicanbildung in die Leber, weil sie bei entlebten Fröschen nach Indolspritzung keine Indicanausscheidung fanden.

Es kann vorkommen, daß das Harnindican noch innerhalb des Körpers sich zum Teil weiterverändert, indem es in *Indigo* (Indigblau) übergeht. Besonders die Indoxylglykuronsäure kann leicht Indigo bilden. In seltenen Fällen können sich in den Harnwegen Indigosteine bilden⁷. Unter besonderen (nicht näher bekannten) Umständen wandelt sich das Indican im Harn auch in einen roten Farbstoff, vermutlich *Indigrot* (Indirubin) um. So teilte CHIARI⁸ einen Fall von Harnkonkrementen mit, die neben Indigblau einen purpurroten Farbstoff enthielten. REALE⁸ fand „Urorubin“-Krystalle im Harn. — Viel häufiger kommt es vor, daß ein roter Farbstoff mit den Eigenschaften des Indigrots beim Erhitzen des Harns mit Salpetersäure oder Salzsäure entsteht. Dieses Verhalten bedingt wahrscheinlich die sog. ROSENBACHsche Reaktion mancher pathologischer Harn⁹. (In anderen Fällen dürfte es sich um „Skatolrot“-Chromogen handeln.)

¹ NENCKI, M. u. N. SIEMER, J. prakt. Chem. **26**, 333 (1882). — ROSIN, H.: Virchows Arch. **123**, 555 (1891). — Dtsch. med. Wschr. **19**, 51 (1893). — HERTER, C. A.: J. of biol. Chem. **2**, 1 (1906); **4**, 253 (1908). — HOMER, A.: J. of biol. Chem. **22**, 345 (1915). — WEISS, M.: Erg. inn. Med. **22**, 159 (1922).

² Zitiert auf S. 980.

³ EWINS, A. J. u. P. P. LAIDLAW: Biochem. J. **7**, 18 (1913).

⁴ PORCHER u. HERVIEUX: Zitiert auf S. 980.

⁵ Siehe M. JAFFÉ: Die Indikanurie und ihre pathologische Bedeutung: Die dtsh. Klin. am Eingang des 20. Jahrh. Wien 1903.

⁶ GAUTIER u. HERVIEUX: C. r. Soc. Biol. **62**, 202 (1907).

⁷ ORD, W. M.: Berl. klin. Wschr. **15**, 365 (1878).

⁸ CHIARI, H. H.: Prag. med. Wschr. **1888**, 541. — REALE, E.: Zitiert nach Malys Jber. Tierchem. **34**, 924 (1904).

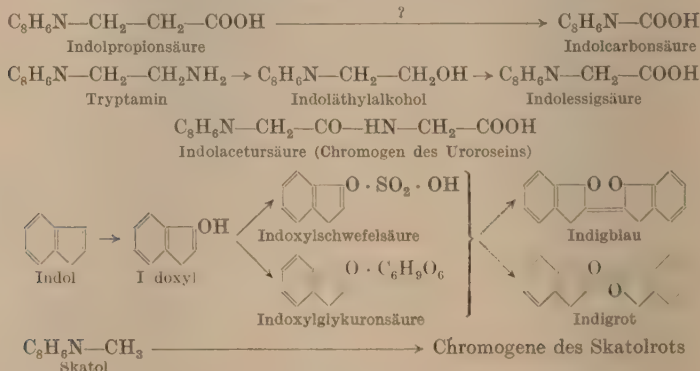
⁹ ROSENBACH, O.: Berl. klin. Wschr. **26**, 5, 490 (1889); **27**, 585 (1890). — REMPEL u. MESTER: Jb. d. Hamburger Staatskrankenanstalten **1** (1880).

Nach E. WANG¹ ist das Indoxyl nicht das einzige Umwandlungsprodukt des Indols im Harn, da die Vermehrung der Ätherschwefelsäuren größer ist als dem Indoxylgehalt entspricht. Er vermutet als weitere Umwandlungsprodukte Oxindol, Dioxindol und Isatin.

Unverändertes Indol enthält der Urin nicht oder doch nur in Spuren (STEENSMA²). Dagegen enthält das Destillat normalen menschlichen Harns einen Stoff, der sich in Äther löst und alle Reaktionen des Indols gibt; im Destillat aus Pferdeharn konnte seine Identität mit Indol festgestellt werden (JAFFÉ³). Man hat vermutet, daß dieses Indol des Harndestillates bei der Destillation aus präformierter β -Indolcarbonsäure abgespalten worden ist.

Das Schicksal des bei der Darmfäulnis entstandenen Skatols im Organismus ist noch nicht geklärt. Das Vorkommen von Skatoxylschwefelsäure im Harn wurde zwar behauptet⁴, ist jedoch zweifelhaft. Ein Übergang in Indol ist nicht anzunehmen; denn Skatolfütterung führt nicht zu Vermehrung des Harnindicans⁵. Nach Eingabe von Skatol, überhaupt allgemein nach Zufuhr von Indolderivaten, in denen eine der beiden oder beide CH-Gruppen des Pyrrolringes durch Alkyl ersetzt sind (α -Methylindol, Skatol, Dimethylindol), findet man im Urin Chromogene unbekannter Zusammensetzung, die bei Einwirkung von starker Salzsäure, evtl. auch unter vorsichtigem Zusatz von Oxydationsmitteln, rote, in Chloroform und Äther unlösliche (Unterschied von Indigrot), dagegen in Amylalkohol lösliche Farbstoffe geben⁶; sie werden meist als „Skatolrot“ bezeichnet. Nach HOMER⁷ handelt es sich um ein Gemenge von zwei Farbstoffen, die sich beide — entgegen früheren Angaben — durch Löslichkeit und spektroskopisches Verhalten von dem Farbstoff aus Indolacetursäure (Urorosein) unterscheiden. Unter pathologischen Bedingungen hat man im Harn Farbstoffe gefunden, die sich ähnlich verhalten (s. S. 983).

Vielleicht liegen sie in manchen Fällen der ROSENBACHSchen Reaktion (s. S. 981) zugrunde. Verwechslungen mit Indigrot und dem Farbstoff aus Indolacetursäure (Urorosein) scheinen öfters vorgekommen zu sein.



¹ WANG, E.: Hoppe-Seylers Z. **21**, 557 (1899).

² STEENSMA: Zitiert nach Malys Jber. Tierchem. **40**, 314 (1910).

³ JAFFÉ, M.: Arch. f. exper. Path. Suppl. 1908, 299.

⁴ BRIEGER, L.: Hoppe-Seylers Z. **4**, 416 (1880). — OTTO, J. G.: Pflügers Arch. **33**, 607 (1884).

⁵ PORCHER, C. u. C. HERVIEUX, Z. f. phys. Chem. **45**, 486 (1905). Siehe auch F. BLUMENTHAL u. E. JACOBY: Biochem. Z. **29**, 472 (1910).

⁶ BENEDETTI: Hoppe-Seylers Z. **53**, 181 (1907). — Arch. f. exper. Path. Suppl. **1908**, 64.

⁷ HOMER, A.: Zitiert auf S. 981.

Harne von Kaninchen, die Skatol erhalten haben, liefern bei der Destillation reichlich Indol, das nach JAFFÉ aus dem Chromogen des Skatolrotes entstehen dürfte¹.

Da bakterielle Zersetzung in beschränktem Umfange auch im Darm des Gesunden stattfindet, so sind die angeführten Umwandlungsprodukte, vor allem die Indoxylschwefelsäure, in geringer Menge Bestandteile des normalen Harns (bis etwa 20 mg pro Tag). JAFFÉ² hat als erster gefunden, daß bei Steigerung der Faulnisvorgänge im Darm, besonders im Dünndarm, die Indicanmenge bedeutend, bis auf 200 mg und mehr, ansteigen kann. Solche Steigerungen finden sich besonders bei Dünndarmstenosen, aber auch bei vielen anderen Krankheiten. In seltenen Fällen entsteht Indol im Magen³. Indicanvermehrung findet sich auch dann, wenn Fäulnisprozesse außerhalb des Darmtrakts statthaben, z. B. in bronchiektatischen Kavernen, bei Bronchitis putrida, bei Lungengangrän, jauchenden Uterusearcinomen usw.⁴; man spricht dann von extraintestinaler Indicanurie.

Eine ganz andere Frage ist, ob Indol auch im tierischen Stoffwechsel selbst, ohne Mitwirkung von Bakterien, entstehen kann. Diese Frage einer „metabolischen Indicanurie“ ist weiter oben erörtert worden (s. S. 889)⁵.

Ähnliches wie vom Indican gilt von dem Chromogen der Uroroseinreaktion, der *Indolacetsäure*: in kleinen Mengen scheint sie auch im normalen Harn vorzukommen⁶; in größeren bei gesteigerter Darmfäulnis; am häufigsten bei Carcinomen des Verdauungsapparates, und zwar auch bei solchen, die keine Darmstenose verursachen. Ihre Bildung ist hier vielleicht auf eine direkte Wirkung der Bakterien auf Tumorgewebe, Eiter und Blutextravasate zurückzuführen. Starke Indicanausscheidung und Indolacetsäureausscheidung können zusammen vorkommen, doch besteht kein Parallelismus beider Erscheinungen. Das könnte mit Verschiedenheiten der Zusammensetzung der Bakterienflora, des O-Gehaltes des Darminhaltes und der Verfügbarkeit von Kohlehydraten zusammenhängen (s. oben S. 979). Zur Beurteilung der Darmfäulnis sollten also immer beide Proben (und Phenolbestimmungen) herangezogen werden⁷. — Es scheint, daß starke Uroroseinprobe sich häufiger bei Tumoren findet, die weiter unten im Darmkanal sitzen.

Die Indolacetsäure kann ebenfalls durch *extraintestinale* Fäulnis entstehen; auch die Frage einer „metabolischen“ Bildung wurde diskutiert (s. oben S. 890).

Auch die meist der Gruppe des „Skatolrotes“ zugerechneten Chromogene, die LEUBE, THORMÄHLEN u. a. in pathologischen Harnen gefunden haben, sind wahrscheinlich auf gesteigerte Darmfäulnis zurückzuführen⁸.

Histidin kann durch Bakterienwirkung decarboxyliert werden, wobei *Histamin*⁹ (Imidazoläthylamin) entsteht (ACKERMANN). Diese Fähigkeit kommt zahlreichen Bakterienarten zu (O'BRIEN, MELLANBY und TWORT, BERTHELOT

¹ JAFFÉ, M.: Zitiert auf S. 982.

² JAFFÉ, M.: Virchows Arch. **70** (1877). — ELLINGER, A. u. W. PRUTZ: Hoppe-Seylers Z. **38**, 399 (1903).

³ STRAUSS, H.: Berl. klin. Wschr. **33**, 384 (1896). — Biochem. Z. **3**, 26 (1907). — ALBT u. C. NEU-BERG: Biochem. Z. **1**, 541 (1906).

⁴ BREUER, L.: Z. klin. Med. **3**, 465 (1881). — ORTWEILER: Mitt. med. Klin. Würzburg **2**.

⁵ Siehe SALKOWSKI: Hoppe-Seylers Z. **9**, 8 (1884).

⁶ ROOSENBLUM: J. Labor. a. clin. Med. **8**, 610 (1923).

⁷ Siehe auch BLUMENTHAL: Charité-Ann. **26**, 3 (1902).

⁸ OTTO: Pflügers Arch. **33**, 615 (1884). — LEUBE: Virchows Arch. **106**, 418 (1886). — THORMÄHLEN: Ebenda **108**, 317 (1887).

⁹ ACKERMANN, D.: Hoppe-Seylers Z. **65**, 504 (1910). — Brien, O.: Zitiert nach GÜGGENHEIM auf S. 968. — MELLANBY, E. u. F. W. TWORT, J. of Physiol. **45**, 53 (1912).

und BERTRAND). Histamin ist auch im Darminhalt aufgefunden worden¹. — Es wurde auch in Erwägung gezogen, ob reichliche Bildung dieser Base durch pathogene Bakterien eine pathologische Bedeutung zukommen könne. BERTHELOT² nahm das für den Gasbrand an, und ZUNZ³ konnte in der Tat aus den Muskeln eines Gasbrandkranken eine kleine Menge Histamin als Pikrat isolieren.

Ähnlich wie bei der Basenbildung aus anderen Aminosäuren ist auch für die Histaminbildung die Reaktion von maßgebender Bedeutung: In Nährböden, die sauer reagieren oder säurebildende Stoffe (Zucker) enthalten, ist die Aminbildung begünstigt, z. B. bei der Einwirkung von *B. coli* comm.; ebenso bei Gegenwart einer N-Quelle, wie Salmiak. Bei Mangel einer solchen und in alkalischem Medium entsteht dagegen kein Amin, sondern es werden N-freie Säuren gebildet, besonders *Imidazolpropionsäure*³.

B. proteus bildet in alkalischen Nährböden (+)-*Imidazol- α -milchsäure*⁴.

RAISTRICK⁵ hat gefunden, daß die Bakterien der Coli-Typhus-Gruppe (*B. coli* comm., *B. typhi*, *B. paratyphi*, *B. dysenteriae* und *B. enteritidis*) aus Histidin recht erhebliche Mengen von *Urocaninsäure* (= *Imidazolaerylsäure*) bilden. Der Fall bildet ein Analogon zu der gelegentlich beobachteten Entstehung von p-Cumarsäure aus Tyrosin (s. oben S. 974) und dürfte auch ähnlich zu deuten sein (Reduktion der Enolform der Ketonsäure).

KOESSLER und HANKE³ haben gefunden, daß — neben den beiden bisher besprochenen Wegen der primären Decarboxylierung und der Desaminierung — noch ein weiterer Typ der bakteriellen Histidinzersetzung vorkommt, die *primäre Aufspaltung des Imidazolringes*. Bei Einwirkung von Bakterien der Coligruppe (im engeren Sinn) beobachteten sie das Auftreten einer Substanz, die nach Titration und Gehalt an freien Aminogruppen als eine Triaminosäure aufgefaßt werden mußte. KOESSLER und HANKE nehmen eine Öffnung des Imidazolringes unter Abspaltung von Ameisensäure an. — Weiter ergab sich, daß andere Mikroorganismen das Histidin vollständig zerstören; vielleicht bilden sie aus ihm zunächst dieselbe Triaminosäure, bauen diese aber noch weiter ab, um auf diese Weise den gesamten N für ihre Zwecke zu verwerten. Schema d. Histidinfäulnis s. S. 985.

Über das *Schicksal* dieser bakteriellen Umwandlungsprodukte des Histidins im Organismus ist nur sehr wenig bekannt. Das sehr giftige Histamin wird bei langsamer intravenöser Injektion nur zu einem kleinen Teil unverändert ausgeschieden; die Hauptmenge in Form eines pharmakologisch unwirksamen Imidazolkörpers, wahrscheinlich Imidazolessigsäure (s. oben S. 892). Das Verhalten der Urocaninsäure ist weiter oben S. 891 erörtert.

Die bakterielle Zersetzung der *aliphatischen Monoaminosäuren* verläuft grundsätzlich ebenso wie die der cyclischen. Es entstehen entweder durch Decarboxylierung die *Amine* oder es werden durch Desaminierung *Carbonsäuren* gebildet, die unter Umständen unter Verkürzung der C-Kette weiterabgebaut werden.

Aminbildung: So entsteht aus Leucin Isoamylamin, aus Valin Isobutylamin, aus Glykokoll Methylamin (?). Aus der Oxyaminosäure Serin entsteht in analoger Weise das Oxyamin Colamin: $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CHNH}_2-\text{COOH} \rightarrow \text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

¹ Mutch, M.: Quart. J. Med. **7**, 427 (1914). — Holmes: Offic. Bull. Chicago Med. Sci. **15**, 16 (1915). — The Lancet Clinic **1916**, 93 (zitiert nach M. GUGGENHEIM: Die biogenen Amine). — MEAKINS, J. u. C. R. HARRINGTON, J. of Pharmacol. **18**, 455 (1921). — GERARD: J. of biol. Chem. **52**, 11 (1922).

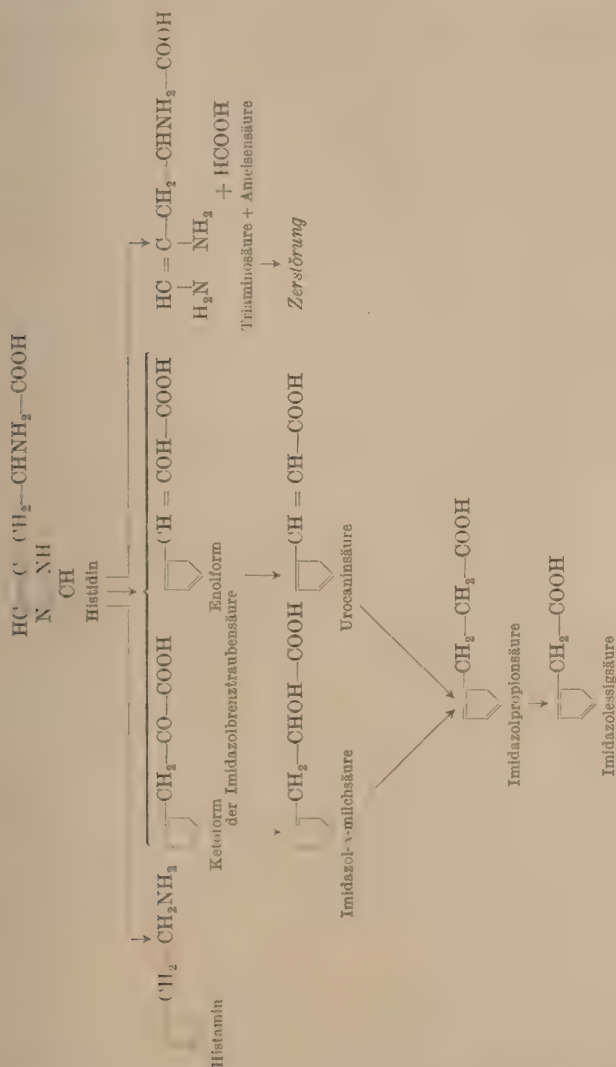
² BERTHELOT, A.: C. r. Acad. Sci. **154**, 1826 (1912); **156**, 1027, 1567 (1913). — ZUNZ, E.: C. r. Soc. Biol. **82**, 1078 (1920).

³ HANKE, M. T. u. K. H. KOESSLER: J. of biol. Chem. **39**, 539 (1919); **50**, 131 (1921).

⁴ HIRAI: Acta Scholae med. Kioto **3**, 1 (1919).

⁵ RAISTRICK, H.: Biochemic. J. **11**, 71 (1917).

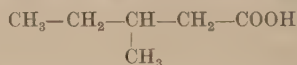
Wie bei den cyclischen Aminosäuren ist auch bei den aliphatischen die Aminbildung bei saurer Reaktion des Nährmediums bevorzugt (Zusatz von KH_2PO_4 , Glycerin und Milchsücker).



Die Bildung von Carbonsäuren wird dagegen begünstigt durch Züchtung bei alkalischer Reaktion (HENDERSONSches Phosphatgemisch mit Glycerin). In der Regel werden in erster Linie die Fettsäuren mit derselben Anzahl von C-Atomen beobachtet. Neue Untersuchungen aus dem Laboratorium von SASAKI¹ haben gezeigt, daß in Reinkulturen bestimmter Mikroorganismen die

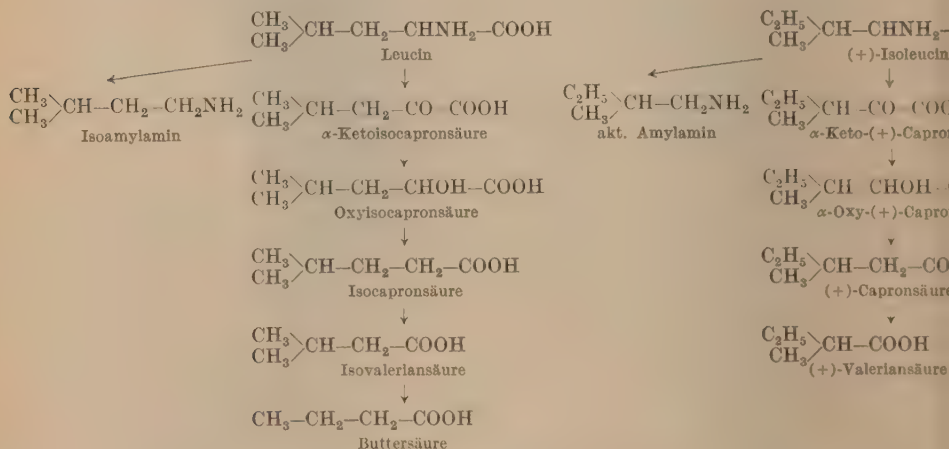
¹ ARAI, M.: Biochem. Z. 122, 251 (1921).

Bildung von *Alkoholsäuren* zu beobachten ist, und zwar je nach der Spezies die (+)- oder die (-)-Form. So bildet aus l-Leucin *B. proteus* die (-)-Leucinsäure; *B. subtilis* die (-)-Leucinsäure. Dieses Verhalten deutet ebenso wie bei den cyclischen Aminosäuren darauf hin, daß die Alkoholsäuren auf dem Wege über eine inaktive Vorstufe entstehen; als solche kommen in Betracht die Ketonensäure und die ungesättigte Fettsäure (z. B. beim Leucin die Ketoisocaprinsäure $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix} \text{CH} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{COOH}$ und die Iso- α - β -hexensäure $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix} \text{CH} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{COOH}$. Die Annahme liegt nahe, daß die als Fäulnisprodukte beobachteten einfachen *Fettsäuren* durch Reduktion aus den aktiven Alkoholsäuren entstehen. Ein Teil der bei der Fäulnis entstehenden Fettsäuren mit verzweigten C-Ketten ist optisch aktiv; so die rechtsdrehende Caprinsäure (β -Methylvaleriansäure) aus Isoleucin¹.



Die Fettsäuren können unter Verkürzung der Kohlenstoffkette weiter zu niedrigeren Fettsäuren abgebaut werden; so entstehen bei der Zersetzung des Leucins neben der Isocaprinsäure auch Isovaleriansäure und Buttersäure; bei der des Isoleucins neben der aktiven Caprinsäure auch aktive Valeriansäure (Methylbuttersäure), und zwar in überwiegender Menge.

Die bakterielle Zersetzung des *Leucins*² und *Isoleucins*³ läßt sich durch folgendes Schema ausdrücken:



Bakterielle Zersetzung der zweibasischen Aminosäuren. Durch CO_2 -Abspaltung entstehen aus ihnen ω -Aminosäuren; aus Asparaginsäure β -Alanin, aus Glutaminsäure γ -Aminobuttersäure.

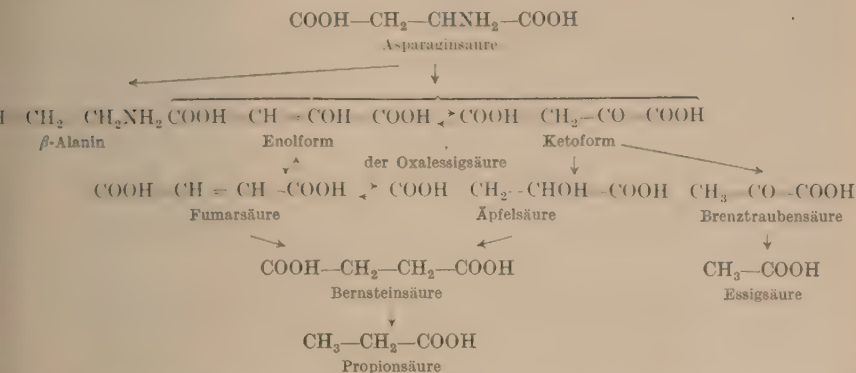
¹ NEUBERG, C.: Biochem. Z. **1**, 373 (1906). — Sitzgsber. preuß. Akad. Wiss. 16. Mai 1907. — NEUBERG, C. u. E. ROSENBERG: Ebenda **7**, 178 (1907).

² MÜLLER, A.: J. f. prakt. Chem. **70**, 65 (1875). — ROSENHEIM: J. of Physiol. **38**, 337 (1909). — BARGER u. WALPOLE: Ebenda **38**, 343 (1909). — BARGER, Hoppe-Seyler's Z. **61**, 188 (1909). — ARAL, M.: Biochem. Z. **122**, 251 (1921). — BOPP: Ann. d. Chem. u. Pharm. **69**, 35 (1876). — NENCKI, M.: Op. omnia **1**, 181, 204 (1904).

³ NEUBERG, C. u. ROSENBERG: Biochem. Z. **7**, 178 (1907).

Durch Desaminierung, evtl. kombiniert mit Decarboxylierung, können entstehen: Oxydicarbonsäuren, Dicarbonsäuren und einbasische Fettsäuren.

Die bakterielle Zersetzung der *Asparaginsäure* resp. des Asparagins ist vor allem bei Einwirkung des *B. pyocyaneus* und des ihm nahestehenden *B. fluorescens* genauer studiert worden¹. Als Zersetzungsprodukte wurden gefunden: Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure und als weiteres Zersetzungsprodukt dieser die Brenztraubensäure. Im Anschluß an ein Schema AUBEL'S¹ kann man diese Umwandlungen (unter Weglassung der nur in Spuren auftretenden Malonsäure, die wohl sekundär aus Äpfelsäure hervorgeht) in folgender Weise darstellen:



Der Ablauf der bakteriellen Zersetzung der *Glutaminsäure*² ist weniger gut bekannt; vor allem liegen noch keine Untersuchungen über das Auftreten von Alkoholsäuren vor. Man kann annehmen, daß die Prozesse ähnlich ablaufen wie bei der Asparaginsäure. Nach NEUBERG und seinen Mitarbeitern soll ein Unterschied darin bestehen, daß es bei der Glutaminsäure nicht zu einer isolierten reduktiven Desaminierung komme: diese finde hier nur *gleichzeitig* mit Verkürzung der C-Kette durch Decarboxylierung statt, so daß sofort ohne intermediäres Auftreten von Glutarsäure — n-Buttersäure entstehe³. Als Nebenreaktion trete ein oxydativer Abbau zu Bernsteinsäure ein³.

Aus *Prolin* entsteht nach ACKERMANN⁴ n-Valeriansäure. C. NEUBERG¹ konnte auch δ -Amino-Valeriansäure und n-Valeriansäure nachweisen. Die erstere entsteht offenbar durch reduktive Aufspaltung des Ringes zwischen dem α -Kohlenstoffatom und dem N; vermutlich aus ihr durch reduktive Desaminierung die n-Valeriansäure:

¹ HOPPE-SEYLER: Hoppe-Seyler's Z. **1**, 213 (1877). — BORCHARDT: Ebenda **59**, 97 (1909). — NEUBERG, C. u. CAPPEZZUOLI: Biochem. Z. **18**, 424 (1909). — ACKERMANN: Hoppe-Seyler's Z. **69**, 273 (1910). — ARDERHALDEN, E. u. K. KAUTZSCH: Ebenda **81**, 294 (1912). — EMMERLING u. REISER: Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 700 (1902). — BLANCHETIÈRE: Ann. Inst. Pasteur **34**, 392 (1920). — AUBEL, E.: Recherches biochem. sur la nutrition du bacille pyocyaneus, Caen 1921. — QUASTEL, J. H.: Biochem. J. **18**, 365 (1924).

² ACKERMANN: Zitiert unter ¹. — ACKERMANN u. MEY: Zbl. Bakter. **42** I, 629 (1906). — BRASCH u. NEUBERG: Biochem. Z. **13**, 299 (1908). — BRASCH: Ebenda **18**, 380 (1909). — BORCHARDT: Zitiert unter ¹.

³ NEUBERG, C.: Biochem. Z. **37**, 490 (1911). — BRASCH u. NEUBERG: Ebenda **13**, 304 (1908).

⁴ ACKERMANN, D.: Z. Biol. **57**, 104 (1911). — NEUBERG u. ROSENBERG: Biochem. Z. **7**, 180. — NEUBERG, C.: Biochem. Z. **37**, 490 (1911).

Die Menge des aus Harn erhältlichen Äthylsulfids ist von der Ernährung abhängig. Fleischfütterung steigert sie. - Nach NEUBERG und GROSSER¹ ist die Bildung der Sulfoniumbase auf Eiweißfäulnis im Darm zurückzuführen; das dabei aus dem Cystin gebildete Äthylsulfid werde resorbiert und im Körper methyliert. Diese Vorstellung wird dadurch gestützt, daß beim Hunde eingegebenes Äthylsulfid manchmal, wenn auch nicht regelmäßig, den Sulfoniumbasengehalt des Harns steigert.

Über die bakterielle Zersetzung des *Glucosamins* ist nur wenig bekannt. Nach LEDDERHOSE² bilden Fäulnisbakterien aus ihm Buttersäure, Essigsäure und Milchsäure. K. MEYER³ fand bei Einwirkung verschiedener Bakterien der Typhusgruppe Säure- und Gasbildung, ohne aber die Natur der entstandenen Spaltprodukte aufklären zu können; war die NH_2 -Gruppe durch Acetyl gedeckt, so blieb das Molekül für *B. typhi*, *B. paratyphi* A und *B. dysenteriae* Flexner unangreifbar.

¹ Zitiert auf S. 988.

² LEDDERHOSE, G.: Biochem. Z. **2**, 213 (1878); **4**, 139 (1880).

³ MEYER, K.: Biochem. Z. **57**, 297 (1913); **58**, 415 (1913).

Stickstoff- und Schwefelassimilation.

Von

G. KLEIN

Wien.

Zusammenfassende Darstellungen.

CZAPEK, FR.: Biochemie der Pflanzen, 2. Aufl. **1** (1913); **2** (1920); **3** (1921). Jena: Fischer. — BENECKE, W. u. L. JOST: Pflanzenphysiologie, 4. Aufl. Jena: Fischer 1924.

KOSTYTSCHEW, S.: Pflanzenphysiologie, I. Chemische Physiologie. Berlin: Julius Springer 1926.

Während bei den Tieren die Qualität der aufgenommenen N-Nahrung (Eiweiß) und ihre Assimilation im Verdauungstrakt im Prinzip recht einheitlich ist, finden wir bei den Pflanzen alle Möglichkeiten der Stickstoffernährung verwirklicht. Um von diesen Mannigfaltigkeiten ein Bild zu geben, empfiehlt es sich, die Stickstoffernährung der *grünen Pflanze* von der aller anderen Pflanzenformen (*Heterotrophen*) gesondert zu betrachten.

Nach der Assimilation der Kohlensäure zu Kohlehydraten in der autotrophen Pflanze ist wohl der wichtigste Prozeß die Assimilation der anorganischen Stickstoffverbindungen zu organischer Stickstoffsubstanz und von den einfachen organischen Verbindungen bis zu den Eiweißkörpern, den höchstzusammengesetzten Stickstoffverbindungen im Organismus, deren Bedeutung als wichtigste Bestandteile des lebensfähigen Plasmas unumstritten ist. Dementsprechend muß zwischen den beiden Prozessen, der Umwandlung der anorganischen Stickstoffverbindungen in die ersten organischen und deren Weiterverarbeitung bis zum Eiweiß wohl unterschieden werden. Aber gerade in der höheren Pflanze waren bis vor kurzem die meisten Fragen völlig ungeklärt.

Seit den klassischen Untersuchungen von BOUSSINGAULT steht fest, daß das riesige Reservoir von elementarem Stickstoff in der Luft von der grünen Pflanze nicht ausgenutzt werden kann. *Als anorganische Nährstoffe kommen in der Natur nur Nitrate und Ammonsalze in Betracht.* Diese beiden Stickstoffverbindungen sind (bei Einhaltung einer zuträglichen Reaktion) einander ziemlich gleichwertig, bei manchen Pflanzen wurde das Ammoniak leichter und besser assimilierbar gefunden. Alle widersprechenden Angaben beruhen darauf, daß die physiologische Reaktion dieser Salze nicht beachtet wurde. Die Ammoniumsalze starker Säuren bedingen durch bevorzugte Aufnahme des Ammoniums eine schädigende physiologische Acidität, die durch zugegebenes Calciumcarbonat behoben werden kann, das Ammoncarbonat wirkt stark alkalisch; die Nitrate sind durch Anreicherung der Kationen ebenfalls physiologisch alkalische Salze¹.

¹ Prjanschnikow, D. N.: Ammoniak, Nitrate und Nitrite als Stickstoffquellen für höhere Pflanzen. *Erg. Biol.* **1**, 407 (1926).

Auch Nitrit ist als Nährstoff verwendbar, vorausgesetzt, daß es jeweils nur in geringen Mengen — nach MOLISCH bis 0,05% — vorhanden ist und für entsprechende Reaktion gesorgt wird¹. Ob die im Kulturboden reichlich vorhandenen Humussubstanzen verwertet werden können, ist noch nicht bewiesen¹.

Da Stickstoffsalze in den Mineralien höchstens in Spuren vorhanden sind, kommen als N-Quellen für die Pflanzen nur in Betracht die geringen Mengen von NO_3 und NO_2 , die bei elektrischen Entladungen in der Luft gebildet werden — nach A. MAYER pro Jahr und Hektar ca. 1 kg —, vor allem aber die bei der Verwesung aller Organismen wieder freiwerdenden Mengen von NH_3 , die durch das starke Absorptionsvermögen des Bodens für NH_3 zum großen Teil festgehalten werden und durch die Nitrifikationsbakterien zu NO_2 und NO_3 oxydiert werden, zum Teil gasförmig in die Luft entweichen und durch den Regen, wenn auch an anderen Stellen, wieder niedergeschlagen werden. Eine Stickstoffbilanz wäre speziell auf Kulturböden auch damit nicht möglich — das N-Bedürfnis pro Jahr und Hektar ist ca. 50 kg —, wenn nicht die N-assimilierenden Bakterien den elementaren N der Luft nutzbar machen könnten. Danach ist es verständlich, daß bei dem starken N-Bedürfnis der grünen Pflanzen dieser meist im Minimum vorhanden ist und dadurch das Pflanzenwachstum begrenzt, was die eminente Bedeutung der N-Düngung für das Maß des Ertrages ins rechte Licht setzt.

Nach der Art des Vorkommens kann nun die Pflanze aus der Luft das gasförmige NH_3 durch die Blätter, die im Regenwasser gelösten N-Verbindungen durch die Blätter, und die NH_3 - und NO_3 -Verbindungen aus dem Boden durch die Wurzeln entnehmen. Von diesen drei realisierten Möglichkeiten kommt der Quantität nach nur die letzte in Betracht.

Während man nach SCHIMPER lange Zeit glaubte, daß die aufgenommenen N-Salze nur in der grünen Zelle in einem photochemischen Prozesse verarbeitet werden, konnte später gezeigt werden, daß jede Zelle, auch die chlorophyllfreie, dazu befähigt ist, wenn ihr nur Kohlehydrate als Energiequelle und in zweiter Linie als Bausteine zum Eiweißmolekül zur Verfügung stehen. Das würde die besonders gute N-Assimilation in der grünen Zelle (gebildete Kohlehydrate) erklären; doch kommt dem Licht auch eine direkte fördernde Wirkung zu, vielleicht durch gesteigerte Permeabilität (WARBURG). Während die Ammonsalze schnell und meist schon vollständig in der Wurzel verarbeitet werden, sind gewisse Pflanzengruppen (salpeterspeichernde Pflanzen an NO_3 -reichen Orten) durch NO_3 -Anreicherung charakterisiert, die von der Wurzel gegen die Sproßspitze zu abnimmt. Bei allen anderen Pflanzen, die Nitrat nicht im Überfluß zur Verfügung haben oder aufnehmen, ist Nitrat in den oberirdischen Organen kaum oder nur in geringen Mengen nachweisbar.

Über die Frage, wie die N-Salze in das erste organische N-Produkt, als das mit größter Wahrscheinlichkeit die Aminosäuren zu betrachten sind, umgewandelt werden, bestanden bis vor kurzem nur Hypothesen. Für die Nitrats gibt es zwei Möglichkeiten: Entweder unvollständige Reduktion — die über Hydroxylamin² zu einem Oxyimidokörper oder über Nitrosyl ebenfalls zu einem Körper dieser Gruppe (Formhydroxamsäure) angenommen wurde, aber nicht bewiesen werden konnte — oder vollständige Reduktion über Nitrit zu Ammoniak (LOEW) — die nachstliegende, einfachste Annahme, die auch bei anderen Organismen schon Stützen gefunden³ —, das dann mit N-freien organischen Substanzen zu Aminosäuren weiter verarbeitet werden könnte (s. NEUBAUER, dieser Band). Abweichend hiervon ist die Annahme von FRANZEN, die besonders von TREUB

¹ Daß Aminosäuren (von außen steril geboten) im entsprechenden Gemisch den N-Bedarf decken können, ist erwiesen; über die Art ihrer Verwertung und ihre Qualität als Nahrung wird noch diskutiert.

² Siehe hierzu die neuesten Arbeiten von J. BLOM: *Biochem. Z.* **194**, 385 u. 392 (1928).
³ KOSTYTSCHEN, S. u. E. TSWETKOWA: Über die Verarbeitung der Nitrats in organische Stickstoffverbindungen durch Schimmelpilze. *Hoppe-Seylers Z.* **111**, 172 (1920).

vertreten wurde, daß das NO_3 über Blausäure transformiert werde. Diese komplizierte Hypothese ist vom chemischen wie physiologischen Standpunkt unwahrscheinlich und durch nichts erwiesen.

Erst 1920 zeigte WARBURG¹, daß die einzellige Grünalge *Chlorella* bei Nitrat-Salpetersäurefütterung im Dunkeln reichlich NH_3 in die Lösung abscheidet. Bei N-hungrigen Algen unterbleibt die Ausscheidung, da das gebildete NH_3 gleich zur Synthese verwendet wird, wie auch die starke Erhöhung des Atmungswechsels zeigte. Belichtung förderte den Prozeß bedeutend.

In letzter Zeit konnten KLEIN und KISSER² mit absolut steriler Methodik³ (Ausschaltung von störenden Mikroorganismen, speziell der durch sie bewirkten Denitrifikations- und Nitrifikationsvorgänge) zum erstenmal Zwischenstufen der Nitrataassimilation bei der höheren Pflanze greifen. Maßgebend war dabei der Gedanke, die N-Zwischenstufen nicht wie bisher in den Blättern, wo sie infolge durcheinanderlaufender Auf- und Abbauvorgänge nicht mehr erkennbar sind, sondern an der primären Aufnahmestelle, der Wurzel, zu suchen. Alle folgenden Befunde beziehen sich demnach nur auf die Vorgänge an der Wurzel und auf den Teil der Nitrate, der schon in der Wurzel weiterverarbeitet wird. Normale NO_3 -Kulturen liefern geringe Mengen von Reduktionsstufen, da die jeweils gebildeten rasch weiterverarbeitet werden. Dagegen ergaben Hungerkulturen (große Umsetzungskapazität), N-Mastkulturen (langsame Weiterverarbeitung der gebildeten Zwischenstufen) bei nachträglicher Fütterung mit Nitrat-Salpetersäure und alkalische Kulturen bedeutende Mengen an Nitrit und Ammoniak. Zuerst entsteht NO_2 , und zwar im Licht mehr als im Dunkeln, später auch geringe Mengen NH_3 , auch wieder besonders im intensiven Licht. Bei gleichzeitiger Zuckerfütterung ist anfangs NO_2 (nur in geringen Mengen), später (nach einem Tag) in beträchtlichen Mengen nachweisbar. Wichtig ist, daß auch bei der höheren Pflanze⁴ die Nitratreduktion bis zum NH_3 nur außerhalb der Wurzel im Außenmedium gefunden werden konnte. Der Prozeß ist ein enzymatischer, da aus Nährlösungen, Wurzeln und Keimlingen Rohextrakte dargestellt werden konnten, die in absolut steriler NO_3 -Lösung dieselbe Reduktion bewirken. Zur weiteren Koppelung des gebildeten NH_3 zu Aminosäuren kommen wahrscheinlich Atmungsprodukte in Betracht. Wir konnten in letzter Zeit zeigen⁵, daß Schimmelpilze ausschließlich mit Ketosäuren und Ammonsalzen Aminosäuren in kurzer Zeit und relativ großen Mengen bilden, wobei die entstehende Aminosäure der gebotenen Ketosäure entspricht (z. B. Alanin aus Brenztraubensäure, Phenylalanin aus Phenylbrenztraubensäure usw.). Diese Ergebnisse entsprechen den am tierischen Organismus gewonnenen und gelten wohl auch für die grünen Pflanzen.

Der zweite Prozeß, die *Weiterverarbeitung der Aminosäure zu Eiweiß*, ist wohl im Prinzip als Koppelung einer geringeren oder größeren Anzahl von verschiedenen Aminosäuren gesichert, seitdem die pflanzlichen Eiweißkörper bei der hydrolytischen wie enzymatischen Spaltung eine große Zahl wohlcharakterisierter Aminosäuren gaben, dieselben, die beim Eiweißauf- und -abbau, wenn auch in verschiedener Verteilung und Menge, im Pflanzenorganismus gefunden wurden und seitdem es E. FISCHER gelang, aus diesen Aminosäuren

¹ WARBURG, O. u. E. NEGELEIN: Über die Reduktion der Salpetersäure in grünen Zellen. *Biochem. Z.* **110**, 67 (1920).

² KLEIN, G. u. J. KISSER: Zwischenstufen bei der Stickstoffassimilation der höheren Pflanze. *Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl., Abt. 1*, **134**, 101.

³ KLEIN, G. u. J. KISSER: Die sterile Kultur höherer Pflanzen. *Goebels Beitr. allg. Bot.* **1923**, 2. H.

⁴ Siehe hierzu das parallele Verhalten von Pilzen S. 991, Anm. 3.

⁵ Noch nicht veröffentlicht.

Polypeptide zu synthetisieren, die den aus dem Organismus durch enzymatischen Abbau erhaltenen gleich sind. Die speziell für die Pflanze charakteristischen Amide¹ (Asparagin und Glutamin) stellen ein Nebengeleise, eine Art transitorische N-Reserve dar, die beim Eiweißauf- und -abbau aus Ammoniumsalzen immer dann auftreten, wenn NH_3 im Überschuß vorhanden und zum Aufbau der Aminosäuren nicht genügend Kohlehydratketten gegeben sind. Fehlen N-freie organische Reserven, so tritt in diesen Fällen Anhäufung von NH_3 bis zur Schädigung des Organismus ein. Bei entsprechendem Kohlehydratüberschuß verschwinden die Amide (wohl unter Desamidierung für den weiteren Aufbau von Aminosäuren). Demnach spielen die Amide im Pflanzenorganismus eine ähnliche Rolle als entgiftetes Ammoniak wie der Harnstoff im tierischen Körper.

Aber auch das Amid *Harnstoff* scheint im *Pflanzenorganismus* eine wesentliche Rolle zu spielen. So konnte IWANOFF² bei Pilzen allgemein Harnstoff (bis zu 11% der Trockensubstanz) in gewissen Entwicklungsstadien und FOSSE³ auch bei Blütenpflanzen in geringen Mengen finden. Gerade die Tatsache, daß bei Pilzen Harnstoff erst in einem bestimmten Entwicklungsstadium auftritt und dann wieder verschwindet, daß er auch bei Blütenpflanzen, und zwar nur in geringeren Mengen, gefunden werden konnte, sprachen schon für seine Bedeutung als Intermediärprodukt, ebenso das allgemeine *Ureasevorkommen*.

Seither konnten KLEIN und TAUBÖCK⁴ zeigen, daß Harnstoff in vielen höheren Pflanzen mikrochemisch eindeutig und in großen Mengen greifbar ist, und zwar in Analogie zu den übrigen Amiden überall bei starkem Eiweißabbau.

Damit wäre auch hierin eine Parallele zwischen Pflanzen- und Tierorganismus gefunden.

Die neuesten Befunde zeigten uns, daß seltener *freier* Harnstoff (der ureatisch sofort weiter gespalten wird) vorliegt, sondern im allgemeinen nur durch Aldehyde abgebundener in Form von Ureiden (z. B. Formaldehyddiureid).

Waren für den Abbau, speziell den oxydativen Abbau, die Veratmung der Eiweißkörper, keine Anhaltspunkte gegeben, so ist durch MOTHES⁵ Untersuchungen regelmäßige Veratmung der Eiweißsubstanzen ersichtlich gemacht. Gleichzeitig konnten KLEIN und STEINER⁶ in mehrjährigen Untersuchungen an Blättern und Blüten das regelmäßige Auftreten von gasförmigem Ammoniak im Exhalat, vielfach auch von Aminen, erweisen.

Das momentane Bild wäre dann folgendes: Auch die Pflanze veratmet ständig Eiweiß. Dabei entsteht durch Desaminierung der Aminosäuren reichlich Ammoniak, durch deren Decarboxylierung gelegentlich auch Amine. Das freigesetzte Ammoniak wird durch intermediäre Bildung von Amiden (Asparagin, Glutamin, evtl. auch Harnstoff) oder durch Koppelung an die jeweils vorhandenen organischen Säuren⁷ soweit als möglich wieder gebunden, der Rest entweicht gasförmig.

¹ PRIANISCHNIKOW, D.: Über den Auf- und Abbau des Asparagins in den Pflanzen. Ber. dtsch. bot. Ges. **40**, 242 (1922). — SMIRNOW, A. J.: Über die Synthese der Saureamide in den Pflanzen bei Ernährung mit Ammoniaksalzen. Biochem. Z. **137**, 1 (1923).

² IWANOFF: Biochem. Z. **135**, 1; **136**, 1; **142**, 62. — Siehe besonders A. KIESEL: Der Harnstoff im Haushalt der Pflanze und seine Beziehung zum Eiweiß. Erg. Biol. **2**, 257 (1927).

³ FOSSE, R.: Ann. Inst. Pasteur **1916**, **1920**.

⁴ TAUBÖCK, K.: Nachweis und Physiologie des Harnstoffes in der höheren Pflanze. Österr. Bot. Z. **76**, 43 (1927). — KLEIN, G. u. K. TAUBÖCK: Physiologie des Harnstoffes in der höheren Pflanze. II. Österr. Bot. Z. **76** (1927).

⁵ MOTHES, K.: Ein Beitrag zur Kenntnis des N-Stoffwechsels höherer Pflanzen. Planta (Berl.) **1**, 472 (1925).

⁶ KLEIN, G. u. M. STEINER: Stickstoffbasen im Eiweißabbau der höheren Pflanzen I. Pringsheims Jb. Bot. **68**, 601—710 (1928).

⁷ RÜHLAND, W. u. K. WETZEL: Zur Physiologie der organischen Säuren in grünen Pflanzen. Planta (Berl.) **1**, 558 (1925).

Während N-Bedürfnis und Verarbeitung nach allem bisher Bekannten bei der grünen Pflanze im Prinzip einheitlich ist, zeigen die heterotrophen Organismen (Bakterien und Pilze) alle Möglichkeiten der N-Verarbeitung realisiert. Dabei ist zu betonen, daß nicht nur innerhalb der einzelnen physiologischen Gruppen alle Übergänge zu finden sind, sondern auch bei derselben Art, je nach den sonstigen Bedingungen, verschiedene N-Quellen verwertet werden können. Gewisse Bakterien und Pilze sind vorzugsweise N-autotroph (sie können an organische N-Quellen verwerten wie die grüne Pflanze), andere vorzugsweise heterotroph (sie können nur organische N-Quellen verarbeiten), und auch hierin sind alle Übergänge zu finden. Entscheidend ist für die Verwertbarkeit einer N-Quelle vielfach neben seiner chemischen Zusammensetzung auch hier die Reaktion der Nährlösung und die gleichzeitig gebotenen C-Quellen. *Bact. coli* gedeiht bei Zuckergegenwart auch mit Nitrat, bei Glycerinfütterung nur mit Ammoniak. Immerhin ziehen die einzelnen heterotrophen Arten eine oder mehrere N-Quellen allen anderen vor, so daß wir nach der günstigsten N-Quelle unterscheiden können:

Nitrogenbakterien, die den elementaren N der Luft assimilieren können. Hierher gehören einerseits frei im Boden und Wasser lebende Bakterien (*Clostridium Pasteurianum*, *Bacillus amylobacter*), die typisch anaerobiontisch Kohlehydrate vergären und mit der dabei gewonnenen Energie N assimilieren und *Azotobacter chroococcum*, ein aerobes Bacterium, das Kohlehydrate normal veratmet und viel bedeutendere Mengen N assimiliert als die erstgenannten. Die zur Verbrennung nötigen organischen Stoffe beziehen sie von anderen Organismen, von Algen und speziellen mit ihnen vergesellschafteten Bakterien, die aus Cellulose, Agar usw. die nötigen verwertbaren Kohlenstoffquellen (Zucker) freimachen. Andererseits gehören hierher die in den Knöllchen der Wurzeln von Leguminosen symbiotisch lebenden Knöllchenbakterien (*Bacillus radicicola*), die den Leguminosen nicht nur die Fähigkeit geben, ohne N-Düngung zu gedeihen, sondern auch dazu den Boden mit N-Verbindungen anzureichern. Für jede Pflanzenart dieser Familie ist eine bestimmte Bakterienrasse spezifisch. Die N-Bindung tritt nur in den Wurzelknöllchen auf, in Bakterienreinkulturen nicht. Auch für einige andere Pflanzen sind symbiotisch lebende, N-anreichernde Bakterien bzw. Pilze (Erl) charakteristisch. Die Bedeutung dieser Bakterien für den Kreislauf in der Natur wurde schon früher berührt. Über den Chemismus der N-Bindung wissen wir folgendes: Der elementare Stickstoff wird, wie bei der HABERSchen Synthese, in Ammoniak verwandelt, das in der Kultur greifbar ist¹.

Nitrat- und Nitritorganismen (Schimmelpilze, Faecesbakterien) können mit diesen anorganischen N-Verbindungen leben. Für die Pilze konnte KOSTYTSCHEW einwandfrei zeigen, daß sie NO_3 zu NO_2 und dieses bei Zuckergegenwart weiter zu NH_3 reduzieren; aus diesen entstehen Aminosäuren, die erst von den Hyphen resorbiert werden. Nachher haben KLEIN und Mitarbeiter² eine Anreicherung dieser Zwischenprodukte auf verschiedenem Wege erzielt und den Reaktionsmechanismus klargelegt. Sie konnten zeigen, daß sich die Reduktion von Nitrat bis zur Aminosäure eindeutig im Außenmedium abspielt.

Ammoniakorganismen (Hefen, *Bact. coli* und paratyphi B) verarbeiten hauptsächlich oder ausschließlich Ammoniak.

Amidoorganismen (*Bact. typhi* und paratyphi A) bevorzugen besonders Asparagin. Auch Amine, Alkaloide und Purinbasen werden von manchen Mikroorganismen als gute N-Quellen verwertet.

¹ KOSTYTSCHEW, S. u. A. RYSKALTSCHUK: C. r. Acad. Sci. 1925. — KOSTYTSCHEW, S. u. O. SCHWEZOWA: *Planta* (Berl.) 2, 527 (1926).

² KLEIN, G., A. EIGNER u. H. MÜLLER: Nitratassimilation bei Schimmelpilzen. *Hoppe-Seylers Z.* 159, 201 (1926).

Peptonorganismen (Bact. anthracis, Milchsäurebakterien) sind spezifisch auf Pepton abgestimmt.

Eiweißorganismen (Micrococcus gonorrhoeae und Bact. diphtheriae) verlangen unbedingt Eiweiß, sind allerdings ausgesprochene Parasiten.

Für die drei letztgenannten Gruppen ist es wahrscheinlich, daß sie wie der tierische Organismus die komplizierten N-Verbindungen erst abbauen und daraus die körpereigenen N-Produkte aufbauen.

Ein merkwürdiges Zwischenglied zwischen typischen N-autotrophen Pflanzen, Saprophyten und Parasiten, die ja beide alle vorgenannten Gruppen der N-Heterotrophen umfassen, nimmt auch bezüglich der N-Nahrung die eigenartige Gruppe der insektenfressenden Pflanzen ein, die neben dem durch die Wurzeln aufgenommenen N-Material, das an den für diese Formen spezifischen Standorten meist zur Ernährung nicht ausreicht, das Eiweiß der gefangenen Insekten enzymatisch hydrolysieren und die Spaltprodukte resorbieren.

Da neben dem Stickstoff auch der Schwefel für alle Proteinsubstanzen charakteristisch ist, sei kurz noch die Frage der Assimilation des Schwefels in der Pflanze gestreift. Die Quellen für den Eiweiß-S der höheren Pflanze bilden ausschließlich die von der Wurzel aufgenommenen Sulfate. Sie müssen bei der Eiweißbildung reduziert werden; wo und wie diese Reduktion erfolgt, ist vollständig unbekannt. Die Schwierigkeit derartiger Untersuchungen erhellt daraus, daß nur 0,4–2,5% des Eiweißmoleküls auf den Schwefel entfallen. Dementsprechend ist der Verbrauch der aufgenommenen Sulfate zur Eiweißbildung ein minimaler. Daß die bei der Eiweißhydrolyse gefundenen organischen Bausteine (Cystein und Cystin) dabei eine Rolle spielen, ist wohl wahrscheinlich.

Das Verhalten körperfremder Substanzen im intermediären Stoffwechsel¹.

Von

KONRAD FROMHERZ

Basel.

Zusammenfassende Darstellungen.

1. HEFFTER, A.: Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn. I. Anorganische. ASHER-SPIRO: *Erg. Physiol.* **2** I, 95 (1903). II. Organische. Ebenda **4**, 184 (1905). — 2. PORGES, O.: Abbau der Fettsäuren im Organismus. ASHER-SPIRO. *Erg. Physiol.* **10**, 1 (1910). 3. SHERWIN, CARL P.: The fate of foreign organic compounds in the animal body. *Physiologic. Rev.* **2**, 238. Baltimore 1922. — 4. FRÄNKEL, S.: Die Arzneimittelsynthese, 5. Aufl., S. 154 (1921) bzw. 6. Aufl., S. 172 (1927). Berlin: Julius Springer. — 5. DAKIN, H. D.: Oxidations and reductions in the animal body. II. Edition, London: Longmans, Green & Co. 1922.

Die physiologische Forschung hat in erster Linie die Aufklärung der normalen Stoffwechselvorgänge zum Ziel. Die Umwandlungen, die körperfremde Substanzen im Organismus erleiden, sind an sich demgegenüber nur von sekundärem Interesse, sie haben aber bereits wesentliche Einblicke in die chemischen Vorgänge des normalen intermediären Stoffwechsels ermöglicht; und darin liegt ihre hauptsächlichste Bedeutung. In zweiter Linie lassen sich die Umwandlungen körperfremder Substanzen im Organismus unter toxikologischen Gesichtspunkten erforschen und feststellen, inwieweit diese Reaktionen Abwehrmechanismen darstellen, durch die Gifte in unschädliche Stoffe übergeführt werden. Diese beiden leitenden Gedanken müssen in andern Kapiteln dieses Handbuchs näher verfolgt und ausgeführt werden. Da sie aber das Verbindende für den hier zu behandelnden umfangreichen Stoff bedeuten, werden gelegentliche Hinweise auf diese theoretischen Zusammenhänge hier nicht immer zu umgehen sein, wenn nicht eine allzu lose und trockene Sammlung von Tatsachenmaterial gegeben werden soll. Um aber der Abgrenzung des Themas möglichst zu entsprechen, war das Verhalten der körperfremden Substanzen im intermediären Stoffwechsel nach chemischen Gesichtspunkten geordnet und nur durch die nötigsten biologischen Erwägungen verbunden darzustellen. Wenn dabei in einzelnen Fällen eine scharfe Grenze zwischen körperfremden und körpereigenen Substanzen nicht zu ziehen war, habe ich im Interesse der Vollständigkeit und des Zusammenhangs vorgezogen, einige Substanzen mit zu berücksichtigen, die vielleicht als normale Stoffwechselzwischenprodukte aufzufassen sind und dementsprechend auch in andern Kapiteln erwähnt werden müssen. Für die Umwandlungen fremder Substanzen bei niederen Organismen muß auf die diesen Lebewesen gewidmeten Abschnitte des Werkes verwiesen werden.

¹ Umarbeitung abgeschlossen Juli 1927. Einzelne Nachträge bei der Korrektur.

I. Der Abbau aliphatischer Verbindungen.

Über Umwandlungen der *Kohlenwasserstoffe* der Paraffinreihe im Organismus ist wenig bekannt: soweit sie überhaupt angegriffen werden, verfallen sie dann wohl leicht der vollständigen Oxydation. Die niederen Glieder werden mit der Atmung unverändert ausgeschieden; die höheren dürften ziemlich ausschließlich als unangreifbare Fremdkörper behandelt werden. Die Olefine Trimethyläthylen $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} : \text{CH} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ und Octylen werden zum Teil unter Wassieranlagerung in Alkohole übergeführt und als Glykuronsäureverbindungen ausgeschieden¹. Squalen, $\text{C}_{30}\text{H}_{50}$, wird zum Teil in der Leber abgelagert, ohne daß ein Umwandlungsprodukt nachgewiesen werden könnte².

1. Alkohole.

Einwertige primäre Alkohole werden relativ leicht zu den entsprechenden Carbonsäuren oxydiert: $\text{R} \cdot \text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{R} \cdot \text{COOH}$, die indessen in der reinen Fettreihe meistens gleich weiter oxydiert werden. *Methylalkohol* liefert zum Teil in dieser Weise Ameisensäure³. Die Oxydation erfolgt indessen langsam, so daß ein Teil auch unverändert ausgeschieden wird⁴. Bei der Oxydation von primären Alkoholen intermediär entstehende Aldehyde werden leicht weiteroxydiert oder anderweitig verwertet. Dieselben sind daher in der Regel nicht ohne weiteres nachweisbar. Trotzdem hat MASUDA⁵ zeigen können, daß aus Äthylalkohol bei der Leberdurchblutung neben Acetessigsäure Acetaldehyd entsteht. Indessen ist die Bildung der stabileren Ketone bei der Oxydation sekundärer Alkohole im Organismus leichter und häufiger nachweisbar.

Äthylalkohol wird größtenteils verbrannt; ein kleiner Teil unverändert teils durch die Niere, teils durch die Atmung ausgeschieden. Ähnlich verhalten sich die nächst höheren Glieder der Reihe. Die bei der Oxydation intermediär entstehenden Carbonsäuren sind in der Regel nur indirekt nachweisbar⁶. Es ist als wahrscheinlich anzunehmen, wenn auch der exakte Nachweis fast durchweg fehlt, daß alle höheren Alkohole geringe Mengen von Glykuronsäureverbindungen liefern, deren Anwesenheit im Harn indessen meist nur durch Reaktionen festgestellt ist¹. *n-Propylalkohol* wird größtenteils verbrannt und bedingt bei Diabetes eine Mehrausscheidung von Glykose⁷. Soll indessen aus derartigen Befunden ein Schluß auf die Art der Umwandlung des Propylalkohols gezogen werden, dann ist entsprechend den Einwänden von KNOOP und JOST⁸ große Vorsicht angezeigt. Der Abbau von Alkoholen mit verzweigter Kohlenstoffkette erfolgt unter Abspaltung der längeren Seitenkette oder der Methylgruppe. Dementsprechend verhält sich primärer *Isobutylalkohol* genau wie *n-Propylalkohol*. *Cetylalkohol* oder Cetylacetat wird im Darm gut resorbiert, verschwindet aber im Stoffwechsel, und im Harn erscheint kein Umwandlungsprodukt: Es ist anzunehmen, daß der Cetylalkohol in die nicht mehr faßbare Palmitinsäure übergeht⁹.

¹ NEUBAUER, O.: Arch. f. exper. Path. **46**, 133 (1901).

² CHANNON: Biochem. J. **20**, 400 (1926).

³ POHL: Arch. f. exper. Path. **31**, 281 (1893).

⁴ FELLEBERG: Biochem. Z. **85**, 45 (1918).

⁵ MASUDA: Biochem. Z. **45**, 151 (1912).

⁶ SACHS: Biochem. Z. **27**, 27 (1910).

⁷ RINGER, FRÄNKEL u. JONAS: J. of biol. Chem. **14**, 525 (1913).

⁸ KNOOP und JOST: Hoppe-Seylers Z. **130**, 338 (1923) u. **141**, 55 (1924).

⁹ MANCKE: Hoppe-Seylers Z. **162**, 238 (1927).

Auch *sekundäre* und *tertiäre* einwertige Alkohole werden zum Teil unverändert durch die Atmung ausgeschieden, zum Teil mit Glykuronsäure gepaart¹. Sekundärer Isopropylalkohol wird teils unverändert, teils als Aceton ausgeschieden².

Trimethyl- und Dimethyläthylcarbinol (Amylenhydrat) $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 : \text{C}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$ werden größtenteils gepaart³. Sekundäre Alkohole können auch unter Wasserabspaltung in die entsprechenden ungesättigten Verbindungen übergehen, ebenso wie umgekehrt ungesättigte Kohlenwasserstoffe durch Wasseranlagerung in Alkohole übergehen. So liefert Chloralacetophenon nach TAPPEINER⁴ Trichloräthylidenacetophenon:



Mehrwertige Alkohole werden teils verbrannt, teils unverändert ausgeschieden. *Äthylenglykol* liefert beim Kaninchen Glykolsäure⁵, bei Hunden in geringer Menge Oxalsäure⁶, beim phloridzindiabetischen Hund keine Extraglykose⁷. Die überwiegende Menge wird verbrannt⁸. *Propylenglykol* wird verbrannt⁸, ein Teil wird beim Kaninchen mit Glykokoll gepaart⁸. *Butylenglykol* wird zum Teil mit Glykuronsäure gepaart ausgeschieden⁹. *Glycerin* wird größtenteils verbrannt, liefert bei Hunden zum Teil Ameisensäure¹⁰, führt zu Glykogenbildung²⁰, gibt bei der Leberdurchblutung Milchsäure¹¹ und geht bei Diabetes in Glykose über¹². *Pinakon* $(\text{CH}_3)_2 : \text{C}(\text{OH}) \cdot \text{C}(\text{OH}) \cdot (\text{CH}_3)_2$, das durch zwei tertiäre Alkoholgruppen ausgezeichnet ist, wird mit Glykuronsäure gepaart ausgeschieden³.

Von höheren Alkoholen wird *Erythrit*, $\text{C}_4\text{H}_6(\text{OH})_4$, unverändert ausgeschieden; von den Alkoholen $\text{C}_6\text{H}_8(\text{OH})_6$ werden *Mannit*¹³ und *Dulcit* größtenteils unverändert ausgeschieden und liefern bei Diabetes keinen Zucker. Der der Glucose sterisch entsprechende *Sorbit* dagegen wird verbrannt und bei Diabetes in Zucker übergeführt¹⁴. *Glucosamin* bleibt größtenteils unverbrannt¹⁵; sein Carboxäthylester¹⁶ aber wird selbst vom diabetischen Hund verbrannt.

Ähnlich verhalten sich auch die *cyclischen* höheren Alkohole: *Inositol* $\text{HO} \cdot \text{HC} \begin{matrix} \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \end{matrix} \cdot \text{CH}(\text{OH})$, wird, in großen Dosen gegeben, größtenteils unverbrannt ausgeschieden, in kleinen Dosen beim Menschen verbrannt¹⁷ und geht nach P. MAYER¹⁸ zum Teil in *r*-Milchsäure über. Auch *Quercitol* $\text{H}_2 \begin{matrix} \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \end{matrix} \cdot \text{CH}(\text{OH})$, wird unverändert ausgeschieden¹⁹.

¹ POHL: Arch. f. exp. Path. **1908**, Suppl., 427.

² ALBERTONI: Arch. f. exper. Path. **18**, 218 (1884). FULLER u. HUNTER: J. Lab. a. clin. Med. **12**, 326 (1927).

³ THIERFELDER u. MERING, Hoppe-Seylers Z. **9**, 511 (1885).

⁴ TAPPEINER: Arch. f. exper. Path. **33**, 367 (1894).

⁵ MAYER, P.: Hoppe-Seylers Z. **38**, 135 (1903).

⁶ POHL: Arch. f. exper. Path. **37**, 413 (1896).

⁷ PAGE: J. of Pharmacol. **30**, 313 (1927).

⁸ MIURA: Biochem. Z. **36**, 25 (1911).

⁹ NEUBERG u. GOTTSCHALK: Biochem. Z. **162**, 484 (1925).

¹⁰ SALKOWSKI: Hoppe-Seylers Z. **104**, 161 (1919).

¹¹ OPPENHEIMER: Biochem. Z. **45**, 30 (1912).

¹² LÜTHJE: Dtsch. Arch. klin. Med. **80**, 93.

¹³ JAFFE: Hoppe-Seylers Z. **7**, 297 (1882).

¹⁴ EMBDEN u. GRIESBACH: Hoppe-Seylers Z. **91**, 251 (1914).

¹⁵ FABIAN: Hoppe-Seylers Z. **27**, 167 (1899).

¹⁶ FORSCHBACH: Hofmeisters Beitr. **8**, 313 (1906).

¹⁷ ANDERSEN u. BOSWORTH: J. of biol. Chem. **25**, 399 (1916).

¹⁸ MAYER, P.: Biochem. Z. **9**, 533 (1908).

¹⁹ POHL: Arch. f. exper. Path. **37**, 413 (1896). MERING: Pflügers Arch. **14**, 274 (1877).

²⁰ LUCHSINGER, Diss. Zürich 1875 u. Pflügers Arch. **8**, 289; **11**, 502 (1875).

2. Ketone, Aldehyde, Kohlehydrate.

Aceton ist schwer verbrennlich, wird durch die Atmung ausgeschieden und liefert im Organismus keine Ameisensäure. Ersetzt man die Methylgruppen des Acetons durch höhere Alkyle, dann erhält man im Organismus leichter verbrennbare Ketone. *Diäthylketon* wird zu 90% verbrannt, Methyläthylketon zu 32%, Methylpropylketon zu 25% ausgeschieden¹. Ein Teil geht durch Reduktion in sekundäre Alkohole über, die mit Glykuronsäure gepaart werden².

Aldehyde entstehen normalerweise intermediär; sie können sowohl zu Carbon-säuren oxydiert als zu Alkoholen reduziert werden, die gepaart ausgeschieden werden. Derartige Reaktionen verlaufen in der Regel gekoppelt nach Art der CANIZZAROSCHEN Reaktion. *Formaldehyd* wird zum Teil zu Ameisensäure oxydiert³. *Acetaldehyd* und *Paraldehyd* werden größtenteils verbrannt, zu einem kleinen Teil auch unverändert ausgeschieden.

Glykolaldehyd verbrennt ohne faßbares Zwischenprodukt. Er kann teilweise in Traubenzucker übergehen, doch sind die hohen Traubenzuckermengen, die P. MAYER⁴ fand, auf Vergiftungserscheinungen zurückzuführen. Geringe und wechselnde Mengen Glykose wurden indessen auch von CREMER⁵, von BARRENSCHEEN⁶ und von GREENWALD⁷ nach Verfütterung von Glykolaldehyd im Harn vermehrt gefunden. *Aldol*, $\text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO}$, geht in Acetessig-säure über⁸. *Acetoin*, $\text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$, wird zu kleinen Anteilen unverändert oder mit Glykuronsäure gepaart ausgeschieden, doch wahrscheinlich nicht zu Butylenglykol reduziert⁹. *Glyoxal* liefert bei geringen Dosen keine nennenswerten Mengen Oxalsäure¹⁰. Hinsichtlich der wichtigen Beziehungen der Triosen, *Glycerinaldehyd* und *Dioryacetone* zu Milchsäure und Glykose muß auf den Abschnitt über den normalen Kohlehydratstoffwechsel verwiesen werden.

Verfütterte *Pentosen* werden zum Teil verwertet, doch nicht so vollkommen wie Hexosen. Ein großer Teil scheint den Darmbakterien zu verfallen; denn bei intravenöser Injektion werden sie zur Hälfte im Harn unverändert ausgeschieden¹¹. Nach CORLEY wird *Xylose* nach der Verfütterung gespeichert und langsam im Harn ausgeschieden¹². Auch *d-Galaktose* wird nach der Verfütterung größtenteils unverändert im Harn ausgeschieden¹³, wesentlich reichlicher als Fructose¹⁴; sie ruft auch stärkere Hyperglykämie hervor. Andererseits soll sie nach FOLKMAR¹⁵ bei parenteraler Applikation besser verwertet werden als Pentosen.

Glucal, $\text{CH}:\text{CH} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2\text{OH}$, bleibt zu einem wesent-

()

lichen Teil unverbrannt und wird von Mikroorganismen nicht vergoren¹⁵. Im Organismus des Kaninchens geht es durch Wasseranlagerung in Desoxyglucose, $\text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2\text{OH}$, über¹⁶.

()

¹ SCHWARZ: Arch. f. exper. Path. **40**, 168 (1898).

² SANEYOSHI: Biochem. Z. **36**, 22 (1911).

³ POHL: Zitiert auf S. 997. ⁴ MAYER, P.: Zitiert auf S. 998⁵.

⁵ CREMER: Beitr. Physiol. **1**, 255. ⁶ BARRENSCHEEN: Biochem. Z. **58**, 277 (1914).

⁷ GREENWALD: J. of biol. Chem. **35**, 461 (1915).

⁸ FRIEDMANN, Hofmeisters Beitr. **11**, 202 (1908).

⁹ NEUBERG u. GOTTSCHALK: Zitiert auf S. 998⁹.

¹⁰ POHL: Zitiert auf S. 998⁶.

¹¹ FOLKMAR: Ber. Physiol. **20**, 47 (1923).

¹² CORLEY, J. of biol. Chem. **70**, 521 (1926).

¹³ HALBERKANN u. KÄHLER: Hoppe-Seylers Z. **154**, 35 (1926).

¹⁴ MEYER-BODANSKY: J. of biol. Chem. **56**, 387 (1923).

¹⁵ BALCAR: J. of biol. Chem. **26**, 163.

¹⁶ KONDO: Biochem. Z. **150**, 337 (1924).

Glucoson, $\text{CH(OH)} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH(OH)} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH(OH)} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$ soll nach den

Untersuchungen von HYND¹ eine insulinartige Wirkung besitzen und in Glykogen übergehen können, möglicherweise also auch im normalen intermediären Stoffwechsel eine Rolle spielen.

Glucosane, Anhydrosucker oder Karamelzucker werden von GRAFE, KERB u.a. zur Diabetestherapie empfohlen und sollen selbst vom Diabetiker verwertet werden. Nach den Untersuchungen von DEUEL, WADDEL und MANDEL² werden sie aber schlecht resorbiert und gehen subcutan injiziert fast quantitativ in den Harn über.

Von Disacchariden wird nach langsamer intravenöser Infusion Lactose quantitativ im Harn ausgeschieden, Maltose dagegen gut ausgenützt, Saccharose wegen entstehender Nierenschädigungen beträchtlich retiniert, Raffinose quantitativ ausgeschieden (FOLKMAR³). Polyamylosen (Maltoseanhydride) werden nach oraler Verabreichung im Organismus verbrannt, doch in der überlebenden Leber nicht zu Glykogenaufbau verwertet.

Glucoside werden nach GRISSON⁴ vorwiegend durch die Darmfäulnis gespalten; Helicin, Salicin und Arbutin⁵ werden auch in der Leber und in der Niere in ihre Komponenten gespalten, Amygdalin nicht. β -Glykoside werden allgemein von Fermenten nicht angegriffen; dementsprechend wird auch β -Menthollactosid unverändert ausgeschieden⁶. Auch die Rhamnose, Quercitrin, Rutin und Hesperidin gehen unverändert in den Harn über⁷.

3. Fettsäuren (Carbonsäuren).

Der Abbau der Fettsäuren gehört in das Gebiet des normalen intermediären Stoffwechsels; doch erwiesen sich vor allem die niederen Glieder der Fettsäurereihe schwerer oxydierbar und oft ähnlich körperfremden Substanzen. Auch um Lücken zu vermeiden, ist hier eine kurze Besprechung nicht zu umgehen. Der Abbau erfolgt nach dem Prinzip der β -Oxydation, das von KNOOP⁸ zuerst aufgestellt wurde, und durch die von BLUM und BAER am Diabetiker ausgeführten Arbeiten⁹, durch die Untersuchungen von EMBDEN und Mitarbeitern an der überlebenden Leber¹⁰, schließlich durch die Versuche von DAKIN mit aromatischen Fettsäuren und über die Wirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Fettsäurederivate in alkalischer Lösung in vitro¹¹ ausgebaut und in seiner weittragenden Bedeutung erkannt wurde. (Vgl. Kapitel über normalen Fettstoffwechsel.)

Ein neues charakteristisches Beispiel für die Gesetzmäßigkeiten der β -Oxydation haben FLASCHENTRÄGER und Mitarbeiter beschrieben¹²: Um im Harn einen unverbrennbaren Rest fassen zu können, führten sie statt der Phenylgruppe (KNOOP) eine Benzolsulfo-Methylaminogruppe am letzten oder vorletzten Kohlenstoff der Fettsäure ein, wodurch es erneut gelang, den Abbau der Fettsäurekette zu verfolgen, der indessen weniger weitgehend erfolgte als bei den Phenylfett-

¹ HYND: Proc. roy. Soc. London, Ser. B, **101**, 244 (1927).

² DEUEL, WADDEL u. MANDEL: J. of biol. Chem. **68**, 801 (1926).

³ FOLKMAR: Zitiert auf S. 999.

⁴ GRISSON: Diss. Rostock 1887.

⁵ MERING: Pflügers Arch. **14**, 274 (1877).

⁶ FISCHER, H.: Hoppe-Seylers Z. **70**, 256 (1911).

⁷ GARINO: Hoppe-Seylers Z. **88**, 1 (1913).

⁸ KNOOP: Hofmeisters Beitr. **6**, 150 (1905).

⁹ BLUM u. BAER: Arch. f. exper. Path. **55**, 89; **56**, 92 (1906); **59**, 321 (1908).

¹⁰ EMBDEN: z. B. Hofmeisters Beitr. **11**, 318 (1908).

¹¹ DAKIN: Oxydations a. reductions, 2. Ed. London 1922.

¹² FLASCHENTRÄGER: Hoppe-Seylers Z. **159**, 258, 261, 270, 279, 286 (1926).

säuren: (R bedeutet in den folgenden Formeln die Benzolsulfo-Methylamino-gruppe: $C_6H_5SO_2N-$). Die 3-Aminopropionsäure, $R \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$, und die 4-Aminovaleriansäure, $CH_3 \cdot CRH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$, werden unverändert ausgeschieden. Die 5-Aminovaleriansäure



geht zum Teil in die 3-Aminopropionsäure



über, ebenso die 7-Aminoheptansäure



Die 10-Aminoundecansäure



geht über in 4-Aminovaleriansäure



Die gesetzmäßige Oxydation der Fettsäuren am β -C-Atom hat also immer die Abspaltung von zwei Kohlenstoffen gleichzeitig zur Folge, was auch Veranlassung gab von einem „paarigen Abbau“ zu sprechen.

Ameisensäure wird zum größeren Teil zu Kohlensäure und Wasser oxydiert (POHL¹, SCHOTTEN²). Durch Bindung an Aminosäuren, z. B. im Formylglycin, wird ihre Verbrennung im Organismus erleichtert³. Auch die Essigsäure ist verhältnismäßig schwer oxydabel^{2, 4}. DAKIN und WAKEMANN⁵ nehmen Glykolsäure und Ameisensäure als ihre Abbauzwischenprodukte an. Inwieweit die Dehydrierung der Essigsäure unter Synthese von Bernsteinsäure nach WIELAND im Organismus eine Rolle spielt, ist noch unklar⁶. Bei der Leberdurchblutung geht Essigsäure nicht in Milchsäure über⁷. Propionsäure bedingt vermehrte Milchsäureausscheidung. Eine direkte Überführung von Propionsäure in Milchsäure ist indessen nicht anzunehmen⁸. Die Säure müßte entsprechend den Untersuchungen von RAPER⁹ und nach der Regel der β -Oxydation über den Halbaldehyd der Malonsäure und über Acetaldehyd abgebaut werden. Wie große Vorsicht bei der Verwertung einer „Milchsäurebildung“ geboten ist, zeigt auch die Arbeit von ANREP und CANNAN¹⁰.

Der Abbau der Fettsäuren mit verzweigten Ketten erfolgt in der Regel, wie wenn die substituierende Methyl- oder Alkylgruppe durch H ersetzt wäre. Übergangsstufen eines derartigen Vorgangs sind indessen nicht bekannt. Isobuttersäure, $CH_3 \cdot CH \cdot COOH$, verhält sich wie n-Propionsäure, $CH_3 \cdot CH_2 \cdot COOH$, und



liefert Milchsäure im Harn, dagegen keine Acetessigsäure, wohl aber bei Diabetesformen Extraglykose und Herabsetzung der Acetonkörper¹¹. n-Buttersäure, $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$, und d-Isovaleriansäure, $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH \cdot COOH$, verhalten sich



wieder entsprechend: beide liefern bei Diabetes und bei der Leberdurchblutung

¹ POHL: Zitiert auf S. 997. ² SCHOTTEN: Hoppe-Seylers Z. **7**, 375 (1883).

³ STEPPUHN, Fermentforschg. **7**, 68 (1923).

⁴ BERGELL: Kongr. f. inn. Med. **1907**, 236.

⁵ DAKIN u. WAKEMANN: J. of biol. Chem. **9**, 329 (1911).

⁶ KNOOP u. GEHRKE: Hoppe-Seylers Z. **146**, 63 (1925).

⁷ NARITA: Biochem. Z. **164**, 247 (1925).

⁸ KNOOP u. JOST: Zitiert auf S. 997.

⁹ RAPER: Biochem. J. **8**, 320 (1914).

¹⁰ ANREP u. CANNAN: J. of Physiol. **58**, 244 (1924).

¹¹ RINGER, FRANKEL u. JONAS: J. of biol. Chem. **14**, 525 (1913).

Acetessigsäure (die Isovaleriansäure vielleicht Methyl-Äthylketon?), doch keine Extraglykose¹. *n*-Valeriansäure, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, und *Isocapro-*säure, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, verhalten sich wie *n*-Propionsäure und



Isobuttersäure, die durch β -Oxydation aus ihnen entstehen können: Sie liefern keine Acetessigsäure, wohl aber bei diabetischen Zuständen Extraglykose.

Die isomere *Diäthylelessigsäure*, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \\ \text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \end{matrix} \rangle \text{CH} \cdot \text{COOH}$, geht nach BLUM und

KOPPEL in Methylpropylketon, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \cdot \text{CO} \\ \text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \end{matrix} \rangle \text{CH}_2$, über², ein Vorgang, der zeigt, wie beharrlich der Organismus am β -C-Atom oxydiert, und der dazu auffordert zu untersuchen, ob nicht auch weitere Beobachtungen von „Acetonbildung“ auf andere Ketone zurückzuführen sein könnten.

Es ist noch nicht völlig geklärt, über welche *Zwischenprodukte* der Abbau der verzweigten Ketten erfolgt. Dicarbonsäuren scheinen dabei nicht intermediär gebildet zu werden: weder Äthylmalonsäure noch Methylbernsteinsäure liefern Aceton. Auch α -Oxyisovaleriansäure, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \rangle \text{CH} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$, liefert kein

Aceton, wohl aber β -Oxyisovaleriansäure $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \rangle \text{C}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$. dagegen wieder nicht: Brenzweinsäure, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{HOOC} \end{matrix} \rangle \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, und Citramalsäure,

$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{HOOC} \end{matrix} \rangle \text{C}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ ³. Nach RAPER⁴ können die Halbaldehyde substituierter Malonsäuren als Übergangsprodukte des Abbaus von α -Methylfett-

säuren aufgefaßt werden, die durch $\text{C}'\text{O}_2$ -Abspaltung in um ein C' ärmere Aldehyde mit gerader Kette übergehen können. Diese Reaktion ist auch in vitro durch Wasserstoffsuperoxyd durchzuführen: Aus Isobuttersäure kann Propionaldehyd gebildet werden. So kann man verstehen, daß α -Methylfettsäuren durchweg dieselben Umwandlungsprodukte liefern wie die nächst niederen *n*-Fettsäuren. Für α -Alkylfettsäuren, in denen das Alkyl nicht Methyl ist, dürften entsprechend dem Abbau der Diäthylelessigsäure nach BLUM und KOPPEL auch homologe Ketone gebildet werden.

Entsprechend den Umwandlungen der niederen Fettsäuren lassen sich die gefundenen Gesetzmäßigkeiten in der homologen Reihe aufwärts weiterverfolgen: *n*-Capronsäure liefert Acetessigsäure, keine Extraglykose, *n*-Heptylsäure liefert dagegen Extraglykose, kein Aceton⁵.

Höhere Fettsäuren mit ungerader Kohlenstoffzahl werden besonders von amerikanischer Seite in Form von synthetischen Fetten zur Ernährung von Diabetikern empfohlen und unter dem Namen Intarvin in den Handel gebracht. Diese Fette liefern entsprechend den Regeln der β -Oxydation keine Acetonkörper, indessen werden die Acidoseerscheinungen beim Diabetiker durch den Gebrauch dieser Fette trotzdem nicht wesentlich vermindert. Es werden also andere niedere Säuren gebildet, so daß diesen Fetten nur theoretische, keine praktische Bedeutung zukommt und ihre Erwähnung hier am Platze ist⁶.

Ungesättigte Säuren sind gegen Oxydation häufig resistenter als gesättigte (DAKIN). *Acrylsäure*, $\text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{COOH}$, verhält sich wie *n*-Propionsäure: sie wird

¹ EMBDEN u. MARX: Hofmeisters Beitr. **11**, 318 (1908).

² BLUM u. KOPPEL: Ber. dtsh. chem. Ges. **44**, 3576 (1911).

³ FRIEDMANN: Hofmeisters Beitr. **11**, 365 (1908).

⁴ RAPER: Biochem. J. **8**, 320 (1914).

⁵ RINGER u. Mitarb.: J. of biol. Chem. **14**, 43 (1913).

⁶ LUNDIN u. MODERN: J. of metabol. Res. **4**, 151, 177 (1923).

im Organismus größtenteils verbrannt¹ und liefert bei Diabetes Glykose². *Crotonsäure*, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{COOH}$, liefert wie Buttersäure Acetonkörper³, *Dimethylacrylsäure*, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C} : \text{CH} \cdot \text{COOH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$, verhält sich wie Isovaleriansäure und liefert Acetessigsäure⁴.

Gesättigte Fettsäuren können durch Dehydrierung in ungesättigte übergehen (vgl. auch Phenylpropionsäure). Ferner kommen Verschiebungen einer Doppelbindung vor. Auch höhere Fettsäuren, per os gegeben, werden in der Leber zu einem wesentlichen Teil dehydriert. Nach Fettfütterung werden in der Leber Fette und Phosphatidfettsäuren von wesentlich höherem Jodbindungsvermögen vermehrt gefunden als die verfütterten besaßen⁵. Körperfremde Fettsäuren können auch als solche angesetzt werden; auch in das Eifett von Hühnern können ausweislich der Jodzahlen nach Fütterung verschiedener Fette körperfremde Fettsäuren übergehen⁶.

4. Einbasische Oxy- und Ketonsäuren.

Glykolsäure wird größtenteils verbrannt, nach POHL⁷ ohne, nach DAKIN⁸ beim Kaninchen unter teilweiser Oxalsäurebildung. In Organzellemulsionen wird sie zum Teil in Formaldehyd, Ameisensäure und Glyoxysäure übergeführt⁹. Auch *Glyoxysäure* wird zum Teil unter Oxalsäurebildung verbrannt^{7, 10}. Die von EPPINGER gefundene Allantoinbildung¹¹ wurde von DAKIN nicht bestätigt¹². Glykolsäure und Glyoxysäure liefern bei der Leberdurchblutung geringe Mengen Acetessigsäure¹³.

Milchsäure und *Glycerinsäure* werden verbrannt⁷. l-Milchsäure ist schwerer verbrennlich als d-Milchsäure, so daß dl-Milchsäure zum kleinen Teil asymmetrisch verbrannt wird unter Ausscheidung von l-Milchsäure¹⁴. Auch *Hydraerylsäure*, $\text{CH}_2(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, wird verbrannt¹.

Brenztraubensäure, $\text{C}_2\text{H}_3 \cdot \text{C}(\text{O}) \cdot \text{COOH}$, wird nach POHL verbrannt und liefert bei der Leberdurchblutung Milchsäure und Acetessigsäure¹⁵. Von Kaninchen wird Brenztraubensäure in Dosen von 3–4 g pro Kilogramm subcutan vertragen und führt zur Ausscheidung von Traubenzucker und Milchsäure im Harn, die als Umwandlungsprodukte betrachtet werden¹⁶. Entsprechend den Untersuchungen von NEUBAUER und FROMHERZ¹⁷ sowie anschließend von NEUBERG und Mitarbeitern¹⁸ werden α -Ketonsäuren durch Hefe unter Reduktion und Kohlensäureabspaltung in die entsprechenden nächst niederen Alkohole wie im höheren Organismus unter oxy-

¹ LUZZATTO: Hofmeisters Beitr. **7**, 456 (1906).

² SCHWENKEN: Beitr. Physiol. **1**, 143 (1914).

³ FRIEDMANN u. MAASSE: Hofmeisters Beitr. **11**, 371 (1908). Biochem. Z. **55**, 450 (1913).

⁴ FRIEDMANN: Hofmeisters Beitr. **11**, 365, 371 (1908).

⁵ LEATHES u. MEYER-WEDELL: J. of Physiol. **38**, XXXVIII (1908). JOANNOWICZ u. PICK: Wien. klin. Wschr. **1910**, 573.

⁶ HENRIQUES u. HANSEN: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Leipz.) **14**, 390 (1903).

⁷ POHL: Arch. f. exper. Path. **37**, 413 (1896).

⁸ DAKIN: J. of biol. Chem. **3**, 57 (1907).

⁹ SIEBURG u. VIETENSE: Hoppe-Seylers Z. **108**, 208 (1920).

¹⁰ ADLER: Arch. f. exper. Path. **56**, 207 (1907)..

¹¹ EPPINGER: Hofmeisters Beitr. **6**, 492 (1905).

¹² DAKIN: J. of biol. Chem. **1**, 271 (1906).

¹³ LOEB: Hoppe-Seylers Z. **93**, 270 (1914).

¹⁴ PARNAS: Biochem. Z. **38**, 53 (1912).

¹⁵ EMBDEN u. OPPENHEIMER: Biochem. Z. **45**, 186 (1912) **55**, 335 (1913).

¹⁶ MAYER P.: Biochem. Z. **40**, 441 (1912).

¹⁷ NEUBAUER u. FROMHERZ: Hoppe-Seylers Z. **70**, 326 (1910).

¹⁸ NEUBERG u. Mitarb.: Biochem. Z. **31**, 170 (1911).

dativer Kohlensäureabspaltung in die nächst niederen Carbonsäuren übergeführt. Durch Reduktion, die immer asymmetrisch erfolgt, werden in höheren wie niederen Organismen α -Ketonsäuren in die entsprechenden α -Oxysäuren übergeführt. Daß diese Reduktion auch mit gleichzeitiger Stickstoffanlagerung verbunden sein kann, gibt den α -Ketonsäuren eine weitere hervorragende Bedeutung im intermediären Stoffwechsel. In dieser Weise können nicht nur, wie KNOOP und KERTESS zeigten, α -Acetylaminosäuren entstehen¹, sondern es können direkt aus den Ammoniumsalzen bei der Leberdurchblutung α -Aminosäuren entstehen, so aus brenztraubensaurem Ammon Alanin². Auch diese Reaktion erfolgt asymmetrisch, unter Bildung von L-Alanin usw. Es ist dabei auffällig, daß der tierische Organismus die D-Acetylaminosäure bildet, die Hefe aber die spiegelbildisomere L-Säure³. Das Nähere darüber ist in den Kapiteln über den normalen intermediären Stoffwechsel nachzulesen.

L- β -Oxybuttersäure ist schwerer verbrennlich als die D-Komponente⁴; über Oxybuttersäure und Acetessigsäure vgl. Kapitel „Acidose“. β -Ketonsäuren, wie Acetessigsäure, können zu β -Oxysäuren reduziert, durch Säurespaltung in niederere Fettsäuren und durch Ketonspaltung in Ketone übergeführt werden. α , β -Dioxybuttersäure liefert kein Aceton, wird also anders abgebaut als β -Oxybuttersäure⁵. α -Oxyisovaleriansäure liefert kein Aceton, wohl aber β -Oxyisovaleriansäure (s. oben). Lävulinsäure, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, wird nach WEINTRAUD⁶ größtenteils verbrannt unter Bildung geringer Mengen jodbindender Substanz; nennenswerte Mengen Acetessigsäure bildet sie also nicht.

5. Zweibasische Säuren.

Mit der Verbrennbarkeit der Oxalsäure im Organismus haben sich eine Anzahl Autoren mit teilweise widersprechenden Ergebnissen beschäftigt. Die Frage kann noch immer nicht als abgeschlossen gelten. MARFORI⁷ fand sie zum überwiegenden Teil verbrennlich, POHL⁸ und FAUST⁹ fanden sie unverbrennlich. AUTHENRIETH und BARTH¹⁰ nehmen völlige Verbrennung an. HILDEBRANDT stellte eine teilweise Verbrennung, zu 60–90%, fest¹¹. Auch DAKIN¹² findet nur einen Teil der verfütterten Säure im Harn wieder. Ein Teil könnte auch durch Bakterienwirkung im Darm verlorengehen; indessen wird nach DAKIN und HILDEBRANDT auch nach subcutaner Injektion ein nicht unwesentlicher Teil zerstört.

Malonsäure, $\text{H}_2\text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \text{COOH} \\ \diagdown \text{COOH} \end{smallmatrix}$, Tartronsäure, $(\text{OH})\text{HC} \begin{smallmatrix} \diagup \text{COOH} \\ \diagdown \text{COOH} \end{smallmatrix}$ und Mesoxal-säure, $\text{OC} \begin{smallmatrix} \diagup \text{COOH} \\ \diagdown \text{COOH} \end{smallmatrix}$, werden größtenteils verbrannt¹³. Diallylmalonsäure wird unverändert ausgeschieden¹⁴. Bei der Leberdurchblutung können Malonsäure, L-Weinsäure und Bernsteinsäure auch Milchsäure liefern¹⁵.

¹ KNOOP: u. KERTESS: Hoppe-Seylers Z. **71**, 252 (1911).

² EMBDEN u. SCHMITZ: Biochem. Z. **29**, 423 (1910); **38**, 393 (1912). — KONDO: Biochem. Z. **38**, 407 (1912).

³ NEUBAUER u. FROMHERZ: Zitiert auf S. 1003.

⁴ MCKENZIE: Chem. soc. London **81**, 1402 (1902).

⁵ FRIEDMANN u. MAASE: Biochem. Z. **27**, 116 (1910).

⁶ WEINTRAUD: Arch. f. exper. Path. **34**, 367 (1894).

⁷ MARFORI: Ann. di Chim. Farm. **25**, 202 (1897).

⁸ POHL: Zitiert auf S. 1003.

⁹ FAUST: Arch. f. exper. Path. **44**, 236 (1900).

¹⁰ AUTHENRIETH u. BARTH: Hoppe-Seylers Z. **35**, 327 (1902).

¹¹ HILDEBRANDT: Hoppe-Seylers Z. **35**, 141 (1902).

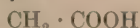
¹² DAKIN: J. of biol. Chem. **3**, 57 (1907).

¹³ POHL: Zitiert auf S. 1003. — BUCHHEIM: Arch. f. physiol. Heilk., N. F. **1**, 122 (1857). MARFORI: Ann. Chim. Farm. **23**, 193. — Chem. Zbl. **1896** II, 106.

¹⁴ POHL: Z. exper. Med. **38**, 520 (1923).

¹⁵ NARITA: Biochem. Z. **164**, 247 (1925).

Bernsteinsäure, $\text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, und *Äpfelsäure*, $\text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$, verbrennen



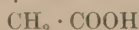
ohne im Harn ein Zwischenprodukt zu hinterlassen; auch ohne Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren (MARFORI¹). Bei Diabetes liefern sie Extraglykose², doch nach andern Angaben nur geringe Mengen³. Bei Verfütterung großer Mengen Äpfelsäure (25–30 g an Kaninchen von 2¹/₂ kg) als Natriumsalz werden etwa 5% unverändert ausgeschieden⁴. Tierische Gewebe führen Bernsteinsäure über Fumarsäure in Äpfelsäure über. Die erste Reaktion ist eine Dehydrierung, die zweite eine Wasseranlagerung, die unter Bildung der aktiven 1-Komponente erfolgt. Insbesondere die letztere Reaktion ist reversibel, und es stellt sich in den Gemischen stets dasselbe, von beiden Seiten erreichbare Gleichgewicht ein: $\text{CH} \cdot \text{COOH} \rightleftharpoons \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$ mit 70 proz. Äpfelsäure⁵.



Oxalessigsäure, $\text{CO} \cdot \text{COOH}$, wird nach Untersuchungen von P. MAYER⁶



im Muskelgewebe zu 1-Äpfelsäure, $\text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$, reduziert.



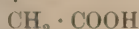
Das Verhalten der isomeren *Weinsäuren*, $\text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$, im Organismus



wurde von BRION⁷ untersucht. Er fand verhältnismäßig leichte Oxydierbarkeit der l- und der Mesoweinsäure, während d- und dl-Weinsäure (Traubensäure) schwerer verbrannten. Spätere Versuche von NEUBERG und SANEYOSHI ergaben indessen keine Unterschiede in der Oxydierbarkeit dieser Isomeren; die Asymmetrie der Weinsäure spielt also für den Abbau der Weinsäure im Organismus keine Rolle⁸. Weinsäure, Traubensäure und Maleinsäure bilden bei der Leberdurchblutung Acetessigsäure⁹. *Brenzweinsäure*, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} \cdot \text{COOH}$, und Citramal-



säure, $\text{CH}_3 \cdot \text{C}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$, liefern keine Acetessigsäure, ebensowenig Citracon-



säure und Mesoconsäure, $\text{CH}_3 \cdot \text{C} \cdot \text{COOH}$ ¹⁰.



Glutarsäure, $\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, wird größtenteils verbrannt (MARFORI)



Ebenso wird *Zitronensäure*, $\text{C}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$, fast völlig verbrannt, und zwar



¹ MARFORI: Zitiert auf S. 1004.

² RINGER, FRÄNKEL u. JONAS: J. of biol. Chem. **14**, 539 (1913).

³ NISSEN: Beitr. Physiol. **11**, 87 (1923).

⁴ WISE: J. of biol. Chem. **28**, 185 (1916). — OHTA: Biochem. Z. **44**, 481 (1912).

⁵ BATELLI u. STERN: Biochem. Z. **30**, 172; **31**, 478 (1911). — C. r. Soc. Biol. **84**, 305 (1921). — EINBECK: Biochem. Z. **95**, 296 (1919). — Hoppe-Seylers Z. **87**, 145; **90**, 301 (1914). — THUNBERG: Zbl. Physiol. **31**, 91 (1916).

⁶ MAYER, P.: Biochem. Z. **156**, 300 (1925).

⁷ BRION: Diss. Straßburg 1898 — Hoppe-Seylers Z. **25**, 283 (1898).

⁸ NEUBERG u. SANEYOSHI: Biochem. Z. **36**, 32 (1911).

⁹ OHTA: Biochem. Z. **45**, 167 (1912).

¹⁰ FRIEDMANN: Hofmeisters Beitr. **11**, 365, 371 (1908).

vom Schwein gut¹, vom Kaninchen besser als von Katzen². *Acetondicarbonsäure*, $\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, geht unter CO_2 -Abspaltung in Aceton über und wird größtenteils verbrannt³).

Adipinsäure, $\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, und *Muconsäure*, $\text{CH} : \text{CH} \cdot \text{COOH}$, werden



zum größten Teil unverändert im Harn ausgeschieden (MORI⁴, FLASCHENTRÄGER⁵). Über die Verbrennbarkeit der Muconsäure differieren indessen die Angaben erheblich. THIERFELDER und KLENK⁶ finden eine beträchtliche Oxydation vor allem bei langsamer Resorption.

Chelidonsäure, $\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$, wird nach subcutaner Injektion



quantitativ unverändert ausgeschieden, per os gegeben aber im Darmkanal größtenteils zerstört⁷).

Korksäure, $\text{HOOC} \cdot (\text{CH}_2)_6 \cdot \text{COOH}$, und *Sebacinsäure*, $\text{HOOC} \cdot (\text{CH}_2)_8 \cdot \text{COH}$, werden, per os gegeben zu 60% unverändert ausgeschieden, während die *Sebacamidsäure*, $\text{HOOC} \cdot (\text{CH}_2)_8 \cdot \text{CONH}_2$, so gut wie völlig verbrannt wird⁸. Auch die *Acetlainsäure* $\text{HOOC} \cdot (\text{CH}_2)_7 \cdot \text{COOH}$, wird zu 40% unverändert ausgeschieden, während die einbasische Fettsäure mit der gleichen Kohlenstoffzahl, die *Pelargonssäure*, $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_7 \cdot \text{COOH}$, vollständig verbrannt wird⁹.

6. Kohlehydratsäuren.

Gluconsäure, $\text{HOOC} \cdot (\text{CHOH})_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$, wird zum Teil retiniert, zu einem wesentlichen Teil unverändert ausgeschieden. Entgegen früheren Befunden von P. MAYER geht sie nicht in Zuckersäure, Glykolsäure oder Oxalsäure über¹⁰.

Glykuronsäure, $\text{HOOC} \cdot (\text{CHOH})_4 \cdot \text{CHO}$, wird nach parenteraler Injektion größtenteils unverändert ausgeschieden, nach stomachaler Verabreichung größtenteils zerstört, aber nicht zu Paarungen verwendet¹¹. Neuerdings fand HÜRTLE nach Verfütterung größerer Mengen Glykuronsäure an Hunde etwa 50% unverändert im Harn wieder¹². Die Glykuronsäure selbst dürfte also nicht als ein intermediäres Stoffwechselprodukt in Betracht kommen. *Galakturonsäure* wird schon bei kleineren Dosen unverändert ausgeschieden.

Auch *Zuckersäure* wird nach SCHOTT und PADERI¹⁰ größtenteils unverändert ausgeschieden. Daß sie oft nicht oder nur noch zum geringen Teil im Harn aufgefunden wurde, dürfte auf ihre schlechte Resorbierbarkeit zurückzuführen sein. Dasselbe dürfte von *Schleimsäure* gelten, die von BAUMGARTEN¹³ untersucht wurde. Denn Gluconsäure, Zuckersäure wie Schleimsäure liefern bei der Leberdurchblutung geringe Mengen Acetessigsäure¹⁴; das zeigt, daß diese Säuren keine nahen Abbauprodukte der Glucose sind.

¹ WOODS: Amer. J. Physiol. **79**, 321 (1927).

² SALANT u. WISE: J. of biol. Chem. **28**, 25 (1917).

³ SABBATANI: Chem. Zbl. **1899 II**, 23.

⁴ MORI: J. of biol. Chem. **35**, 341 (1918).

⁵ FLASCHENTRÄGER: Hoppe-Seylers Z. **159**, 300 (1926).

⁶ THIERFELDER u. KLENK: Hoppe-Seylers Z. **141**, 29 (1924).

⁷ STRANSKY: Arch. Pharmaz. **258**, 56 (1920).

⁸ FLASCHENTRÄGER: Hoppe-Seylers Z. **159**, 297 (1926).

⁹ SMITH: J. of biol. Chem. **67**, XXVII (1926).

¹⁰ BIBERFELD: Biochem. Z. **65**, 479 (1914). SCHOTT: Arch. f. exper. Path. **65**, 35 (1911). — PADERI: Arch. Farmacol. sper. **20**, 82, 97 (1915).

¹¹ PADERI: Arch. Farmacol. sper. **11**, 29 (1910).

¹² HÜRTLE: Biochem. Z. **181**, 105 (1927).

¹³ BAUMGARTEN: Z. exper. Path. u. Ther. **2**, 53 (1906).

¹⁴ WIRTH: Biochem. Z. **33**, 49 (1911).

Glucoseptonsäurelacton, das nach ROSENFELD auch vom Diabetiker in großen Mengen verbrannt werden sollte und unter dem Namen Hediosit in den Handel gebracht wurde, wird nach OHTA¹ und LENEL² zum größten Teil unverändert ausgeschieden, besonders nach intravenöser Injektion.

Dimethylengluconsäure und Monomethylengluconsäure gehen ebenfalls beim Kaninchen unverändert in den Harn über. Methylencitronensäure dagegen, in der die Methylengruppe zum Teil esterartig gebunden ist, wird größtenteils verbrannt³.

7. Halogenverbindungen.

Aus manchen *Halogenalkylen* wird im Organismus zu einem wesentlichen Teil das Halogen abgespalten und erscheint im Harn als anorganisches Halogenion. Dabei wird Jod aus *Jodäthyl* leichter abgespalten als Brom aus *Bromäthyl*.

Über die Abspaltung des Chlors aus Chloralkylen ist wenig Sicheres bekannt. Chloroform wird zu über 90%, unverändert ausgeschieden, zum größten Teil durch die Atmung. Ein kleinerer Teil entzieht sich dem Nachweis⁴. Wiederholte Angaben, daß dieser Teil des Chloroforms im Organismus zerstört werde und sein Chlor als Chlorid im Harn erscheine⁵, sind unbewiesen und schwer beweisbar, denn das Chloroform bewirkt eine Stoffwechselsteigerung und Eiweißzerfall, und diese Vorgänge sind mit Chloridmobilisierung aus dem Organismus verbunden⁶. Eine Mehrausscheidung von Chlorid braucht also nicht dem eingegebenen Chloroform selbst zu entstammen. Befunde von KAST und anderen Autoren⁷ deuten darauf hin, daß nach Chloroformnarkose im Harn ein chlorhaltiges organisches Umwandlungsprodukt, vielleicht eine Glykuronsäureverbindung, vorkommt. Bis jetzt ist eine solche aber nicht isoliert worden. Dieselbe Unsicherheit über die Umwandlungen im Organismus besteht wie für das Chloroform auch für die andern Chloralkyle, z. B. *Methylenchlorid*, CH_2Cl_2 , *Dichloräthyl*, $\text{CHCl}:\text{CHCl}$ und *Tetrachlorkohlenstoff*. *Bromoform* und *Jodoform* spalten ihr Halogen ab, das indessen ziemlich langsam zur Ausscheidung gelangt⁸.

Chloralhydrat wird zu Trichloräthylalkohol reduziert und mit Glykuronsäure gepaart ausgeschieden. Entsprechend geht *Butylchloral* in die Glykuronsäureverbindung des Trichlorbutylalkohols über⁹. Nach KAST⁵ tritt dabei höchstens eine geringe Abspaltung von Cl-Ionen ein: AKAMATSU und WASMUTH¹⁰ fanden aber nach Chloralfütterung nur die Hälfte der theoretisch zu erwartenden Glykuronsäureverbindung. Da indessen KAST nur das Chlorion, letztere Autoren nur die Glykuronsäure bestimmen, sind die Versuche nicht genügend vergleichbar. beweisen die letzteren jedenfalls nicht die weitgehende Verbrennung des Chlorals, da sie den Verbleib des Chlors nicht verfolgen. *Trichlorurethan* (Vomital) liefert nach Untersuchungen von STRAUB¹¹ nur anorganisches Chlor: daß der Trichloräthylalkohol hier also völlig verbrannt wird, erscheint sehr auffällig; denn nach Verabreichung von Tribromäthylalkohol (Avertin) wird das Brom überwiegend

¹ OHTA: Biochem. Z. **38**, 421 (1912). ² LENEL: Arch. f. exper. Path. **77**, 335 (1914).

³ PADARI: Arch. Pharmacol. sper. **23**, 353 — Chem. Zbl. **1917 II**, 239.

⁴ BURKHARDT: Arch. f. exper. Path. **61**, 313 (1909). — NIELOUX, C. R.: Soc. biol. **60**, 720 (1910).

⁵ KAST: Hoppe-Seylers Z. **11**, 277 (1887) und an anderen Stellen.

⁶ KAST: Hoppe-Seylers Z. **12**, 267 (1888).

⁷ KAST: Berl. klin. Wschr. **1888**, 377. — KOCHMANN: Hefters Handbuch der Pharmakologie **1**, 166 (1923).

⁸ BINZ: Arch. f. exp. Path. **28**, 201 (1891).

⁹ MERING u. Mitarbeiter: Ber. dtsch. chem. Ges. **15**, 1019 (1882). — Hoppe-Seylers Z. **6**, 480 (1882). — KULZ: Pflügers Arch. **28**, 506 (1882); **33**, 221 (1884).

¹⁰ AKAMATSU u. WASMUTH: Arch. f. exper. Path. **99**, 108 (1923).

¹¹ STRAUB: Münch. med. Wschr. **1922**, 1651.

in organisch gebundener Form ausgeschieden, größtenteils, doch offenbar nicht ausschließlich, in Form der Glykuronsäureverbindung¹, obwohl im allgemeinen das Brom aus Bromalkylen leichter abgespalten wird als das Chlor aus Chloralkylen. Hier sind also für die weitere Forschung noch Lücken zu füllen.

β -Jodpropionsäure wird größtenteils verbrannt (LUZZATO²). Auch höhere jodierte Fettsäuren spalten zum größten Teil Jod rasch und leicht ab. In geringen Mengen werden sie allerdings auch im Leberfett wiedergefunden. WINTERNITZ fand bei normal genährten Tieren nach Jodfettinjektion im Fett verschiedener Organe, auch des subcutanen Bindegewebes geringe Mengen Jod; bei Karenz indessen nicht. Auch verfüttertes jodiertes Fett wird als solches zu einem beachtenswerten Teil in Organen und Fettdepots angesetzt³. Ähnlich jodiertes Chaulmoograöl⁴.

8. Stickstoffhaltige Verbindungen.

Amine. Aliphatische Monamine werden verhältnismäßig schwer zersetzt und zum Teil unverändert ausgeschieden⁵. Methylamin geht zu einem kleinen Teil in Ameisensäure über (POHL). Methylamin, Äthylamin und Amylamin gehen in geringen Anteilen in die entsprechenden Alkylharnstoffe über⁶.

Diamine. Tetramethyldiamin, Pentamethyldiamin, passieren den Organismus zum wesentlichen Teil unverändert⁷. Ebenso werden tertiäre und quartäre Basen zum wesentlichen Teil unverändert im Harn ausgeschieden, Tetramethylammoniumhydroxyd zum größten Teil⁸. Ganz analog erweisen sich auch gesättigte cyclische Basen gegenüber der Verbrennung im Organismus als sehr resistent (s. unten S. 1030). Dagegen fand v. HOESSLIN Cholin im Harn nicht wieder. Es wird zum Teil unter Bildung von Ameisensäure zerstört⁹. Nach neueren Untersuchungen von SHANKS¹⁰ wird Cholin nach subcutaner Injektion teilweise unverändert ausgeschieden; per os gegeben verschwindet es in größerem Ausmaße.

Aminosäuren. Die physiologischen α -Aminosäuren werden verbrannt oder sonst verwertet, bei der Hefegärung in die um ein Kohlenstoffatom ärmeren Alkohole übergeführt. Indessen bestehen schon beim Abbau der physiologischen α -Aminosäuren insofern Unterschiede, als einige (Glykokoll, Leucin) äußerst rasch in die Stoffwechselendprodukte übergeführt werden, während bei andern dieser Prozeß nur langsam vor sich geht¹¹. Auch bei der reichlichen Verfütterung von Glykokoll (Gelatine) kann eine unvollständige Verbrennung und vermehrte Oxalsäureausscheidung nachgewiesen werden. d,l-Aminocaprinsäure wird zu 13% unverändert ausgeschieden¹². Von d,l-Aminosäuren wird in der Regel die eine Komponente völlig verbrannt, die andere, körperfremdere zum Teil unverändert ausgeschieden¹³. Aminosäuren, die durch den normalen Abbau (s. normale intermediärer Eiweißstoffwechsel) Fettsäuren mit einer ungeraden Zahl Kohlenstoffatome liefern, gehen in Extraglykose über, so α -Aminobuttersäure (NISSEN¹⁴).

¹ WELSCH: Arch. f. exper. Path. 1928 im Druck. ² LUZZATO: Zitiert auf S. 1003.

³ WINTERNITZ: Z. klin. Med. **50**, 80. — Hoppe-Seylers Z. **24**, 425 (1898).

⁴ VALENTI: Arch. Farmacol. sper. **43**, 103.

⁵ SALKOWSKI: Hoppe-Seylers Z. **1**, 1 (1877).

⁶ SCHMIEDEBERG: Arch. f. exper. Path. **8**, 1 (1877). — SCHIFFER: Hoppe-Seylers Z. **4**, 237 (1880).

⁷ UDRANSKY u. BAUMANN: Hoppe-Seylers Z. **15**, 77 (1891).

⁸ REINWEIN: Arch. f. exper. Path. **100**, 254 (1923).

⁹ v. HOESSLIN: Hofmeisters Beitr. **8**, 27 (1906).

¹⁰ SHANKS: J. of Physiol. **58**, 230 (1924).

¹¹ STOLTE: Hofmeisters Beitr. **5**, 15 (1905).

¹² FRIEDMANN: Hofmeisters Beitr. **11**, 152 (1908).

¹³ SCHITTENHELM u. KATZENSTEIN: Z. exper. Path. u. Ther. **2**, 560 (1906). — WOHL-GEMUTH: Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 2064 (1905).

¹⁴ NISSEN: Zitiert auf S. 1005.

Aminomalonsäure ist giftig und wird im Organismus schwer angegriffen, obwohl sie in vitro leicht in Glykokoll übergeht¹. *Diaminopropionsäure* wird verbrannt und geht nur in geringen Anteilen in Glycerinsäure über².

α-Aminosäuren sind schwerer angreifbar. So wird *ε-Aminocapronsäure* zu wesentlichen Anteilen (THOMAS und GOERNE³) und *δ-Aminovaleriansäure* zum großen Teil im Harn wiedergefunden (KAPFFHAMMER⁴). Sie liefert keine Extraglykose (CORLEY⁵).

Dioxopiperazine, die Anhydride der normalen Aminosäuren sind schwer angreifbar: d,l-Leucyl-glycinanhydrid wird fast quantitativ im Harn wiedergefunden. Glycyl-d-alaninanhydrid wird zu wenigstens $\frac{1}{5}$ als Glycyl-d-Alanin im Harn wiedergefunden, während die verfütterte Substanz selbst fehlte⁶.

N-methylierte Aminosäuren sind wesentlich schwerer verbrennlich. *Sarkosin* wird zum großen Teil unverändert ausgeschieden (E. SALKOWSKI⁷). Weitere systematische Untersuchungen über den Abbau methylierter Aminosäuren führte FRIEDMANN durch⁸; mit Verlängerung der Kohlenstoffkette nimmt die Verbrennbarkeit im Organismus ab; Verzweigung der Kette am α -Kohlenstoffatom macht die Aminosäuren unangreifbar: *α-Methylaminopropionsäure* und *α-Methylaminobuttersäure* werden zu $\frac{1}{3}$, *α-Methylaminovaleriansäure* und *ε-capronsäure* werden größtenteils unverbrannt ausgeschieden. *α-Alkyl-α-methylaminosäuren* bleiben unangegriffen. *β-Alkyl-α-methylaminosäuren* werden teilweise verbrannt. *N-Dimethylaminosäuren* werden zu 50% unverändert ausgeschieden.

In ähnlicher Weise geht auch *δ-Methylarginin* nach THOMAS, KAPFFHAMMER⁹ und FLASCHENTRÄGER nicht in Kreatinin über. Allgemein ist die Methylierung am Stickstoff ein Hindernis für die Angreifbarkeit von Aminosäuren im Stoffwechsel von Organismen; auch gegen Fäulnis werden Aminosäuren dadurch resistent¹⁰.

Nitrile, *Blausäure* und *Cyanide* werden im Organismus in Rhodanide übergeführt, die im Harn sowohl als im Speichel ausgeschieden werden. Dieser Entgiftungsvorgang wird durch Zugabe von Sulfiden oder Thiosulfat begünstigt¹¹. Entsprechend liefern aber auch die Nitrile der Fettsäuren Rhodanide: *Acetonitril* geht in Ameisensäure und Rhodanid über, während die Nitrile der Propionsäure, Buttersäure und Capronsäure unter Verbrennung der Alkyle nur Rhodanid liefern¹².

Rhodanwasserstoffsäure wird unverändert, doch langsam im Harn ausgeschieden, nach POLLACK¹³ quantitativ. Auch *Cyanursäure*, $C_3N_3O_3H_3$, wird zum größten Teil unverändert ausgeschieden, nur ein kleiner Teil geht in Harnstoff über¹⁴.

Säureamide. *Formamid* liefert ebensoviel Formiat im Harn wie äquivalente Mengen Ameisensäure, geht also nicht in Harnstoff über. Ebenso liefert Äthyl-

¹ HAAS: Biochem. Z. **76**, 76 (1916).

² MAYER, P.: Hoppe-Seylers Z. **42**, 59 (1904).

³ THOMAS u. GOERNE: Hoppe-Seylers Z. **92**, 163 (1914).

⁴ KAPFFHAMMER: Habilitationsschr. Leipzig 1925.

⁵ CORLEY: J. of biol. Chem. **70**, 99 (1926).

⁶ ABDERHALDEN u. BUADZE: Hoppe-Seylers Z. **162**, 304 (1927).

⁷ SALKOWSKI, E.: Hoppe-Seylers Z. **4**, 100 (1880) u. Ber. dtsch. chem. Ges. **8**, 638 (1875).

⁸ FRIEDMANN: Hofmeisters Beitr. **11**, 158, 177, 194 (1908).

⁹ THOMAS, KAPFFHAMMER u. FLASCHENTRÄGER: Hoppe-Seylers Z. **124**, 75 (1923).

¹⁰ ACKERMANN: Z. Biol. **64**, 44 (1914).

¹¹ LANG: Arch. f. exper. Path. **36**, 75 (1895). — MEYER-BODANSKY u. LEVI: Arch. inter. Med. **31**, 373 (1923). — Vgl. auch FORST: Arch. f. exper. Path. **128**, 1 (1928).

¹² LANG: Arch. f. exper. Path. **34**, 247 (1894).

¹³ POLLACK: Hofmeisters Beitr. **2**, 430 (1902).

¹⁴ COPPOLA: Ann. Chim. Farm. **10**, Chem. Zentralbl. 1889, I, 375. — KOEHLER: Diss. Rostock 1894.

formamid keinen Äthylharnstoff¹. *Acetamid* ist in kleinen Dosen gegeben völlig verbrennbar², in größeren Dosen geht es teilweise unverändert in den Harn über³.

Oxamid, $\text{CO} \cdot \text{NH}_2$, *Oxaminsäure*, $\text{CO} \cdot \text{NH}_2$, und *Oxamäthan*, $\text{CO} \cdot \text{NH}_2$,



werden unverändert ausgeschieden und nur zum kleinen Teil in Harnstoff übergeführt⁴. Auch *Äthylloxaminsäure*, $\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, wird zum Teil unverändert



ausgeschieden und nicht in Äthylharnstoff übergeführt¹.

Malamid, $\text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$, geht größtenteils unverändert in den Harn



über (SALKOWSKI³); danach muß die Angabe von KOEHNE, daß *Succinimid* größtenteils verbrannt wird, als der Nachprüfung bedürftig betrachtet werden.

Harnstoffderivate. *Biuret*, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$, wird im Organismus nicht verändert, dagegen werden von *Allophansäureäthylester*, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$, *Oxalursäure*, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$, und *Carbonyldiharnstoff*, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$, die Harnstoffgruppen abgespalten, der Rest zu den Endprodukten verbrannt⁵.

Parabansäure, $\begin{array}{c} \text{CO} \cdot \text{NH} \\ \text{CO} \cdot \text{NH} \end{array} \text{CO}$, wird zum wesentlichen Teil zerstört, zum

Teil unverändert ausgeschieden oder in Oxalsäure übergeführt⁶. *Alloxan*, $\begin{array}{c} \text{CO} \cdot \text{NH} \\ \text{CO} \cdot \text{NH} \end{array} \text{CO}$, und *Alloxantin*, $\begin{array}{c} \text{NH} \cdot \text{CO} \\ \text{NH} \cdot \text{CO} \end{array} \text{C} \begin{array}{c} \text{CO} \cdot \text{NH} \\ \text{CO} \cdot \text{NH} \end{array} \text{CO}$, werden größtenteils zerstört⁵.

Glykolyldiharnstoff, $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \quad \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{NH} \cdot \text{CO} \end{array}$, geht beim Hund nach

EPPINGER⁷ in Allantoin, $\begin{array}{c} \text{NH} \cdot \text{CH} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{NH} \cdot \text{CO} \end{array}$, über. *Hydantoin*,

Glykolylharnstoff, $\begin{array}{c} \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \\ \text{NH} \cdot \text{CO} \end{array}$, ist ungiftig und wird ebenso wie *Hydantoin*-

säure, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, und ihre Ester unverändert ausgeschieden⁸. Letztere Erscheinung ist nur ein Spezialfall der allgemeinen Unangreifbarkeit der *Uraminosäuren* im Organismus⁹. Nach GAEBLER und KELTCH¹⁰ geht *N-Methylhydantoin* im Organismus in Methylparabansäure über. Eine weitere Oxydation über Glyoxylsäure zu Oxalsäure und Methylharnstoff wird angenommen.

Veronal, $\begin{array}{c} \text{NH} \cdot \text{CO} \\ \text{NH} \cdot \text{CO} \end{array} \text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, liefert kein Abbauprodukt im Harn und wird nach E. FISCHER und MERING¹¹ zu etwa 60% unverändert im Harn wieder-

¹ HALSEY: Hoppe-Seylers Z. **25**, 325 (1898).

² POMMERENIG: Hofmeisters Beitr. **1**, 561 (1902).

³ SALKOWSKI: Hoppe-Seylers Z. **1**, 1 (1877).

⁴ SCHWARZ: Arch. f. exper. Path. **41**, 61 (1898). — OELKERS: Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 1566 (1889). — EBSTEIN u. NICOLAÏER: Virchows Arch. **148**, 366.

⁵ KOEHNE: Diss. Rostock (1894). — LUZZATTO: Hoppe-Seylers Z. **37**, 225 (1903).

HENIUS: Z. exper. Path. u. Ther. **10**, 293 (1912).

⁶ POHL: Z. exper. Path. u. Ther. **8**, 308 (1910).

⁷ EPPINGER: Hofmeisters Beitr. **6**, 287 (1905).

⁸ SALKOWSKI: Hoppe-Seylers Z. **4**, 100 (1880). — LEWIS: J. of biol. Chem. **13**, 347 (1912).

⁹ ROHDE: J. of biol. Chem. **36**, 467 (1918).

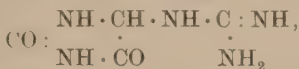
¹⁰ GAEBLER u. KELTCH: J. of biol. Chem. **70**, 763 (1926).

¹¹ FISCHER, E. u. MERING: Ther. Gegenw. **1904**, 145.

gefunden. Dieser Befund ist wiederholt bestätigt worden (BACHEM¹); ein Abbauzwischenprodukt ist aber nie aufgefunden worden. *Phenyl-Äthylbarbitursäure* (*Luminal*) wird viel langsamer ausgeschieden und, vielleicht weil es fester in den Organen haftet, nur zu wesentlich geringeren Anteilen im Harn wiedergefunden (20% der verführten Substanz) als Veronal (FLEURY und GUINEREAU²). Nach Versuchen von REINERT³ wird dieser Befund bestätigt und festgestellt, daß *Diallylbarbitursäure* (*Dial*) und *Allyl-Isopropylbarbitursäure* (*Numal*) zum weitaus größten Teil zerstört werden und nur zu 15–20% in den ersten beiden Tagen im Harn wiedergefunden werden. Gegenteilige Befunde von FREDET und FABRE⁴ dürften dementsprechend auf Wägungen unreiner Kristallisationen beruhen. *Isopropyl-brompropenylbarbitursäure* (*Noctal*) geht im Organismus leicht in die unwirksame Isopropyl-acetylbarbitursäure über⁵.



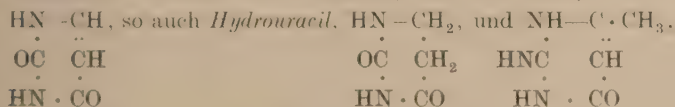
Guanidinderivate. Guanidin wird unverändert ausgeschieden und nach BAUMANN und GERGENS⁶ größtenteils im Harn wiedergefunden. Ebenso wird *Methylguanidin* unverändert ausgeschieden⁷. *ε-Guanidocaprinsäure* geht in die entsprechende Ureidocaprinsäure über, die größtenteils, ohne weiterer Oxydation zu verfallen, im Harn erscheint⁸. *Iminoallantoin*,



wird teilweise unverändert ausgeschieden⁹. Ebenso verhalten sich *Dicyanamidin*, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C} : \text{NH}$, *Acetamidin*, $\text{CH}_3 \cdot \text{C} : \text{NH}$, und *Cyanamid*, $\text{NC} \cdot \text{NH}_2$.^{6,7}



Pyrimidinbasen. Über das Verhalten der natürlichen Pyrimidinbasen im Organismus herrscht in der Literatur noch keine Übereinstimmung. STEUDEL¹⁰ fand Thymin und andere Pyrimidine im Harn nicht wieder, MENDEL und MEYERS¹¹ fanden großenteils unveränderte Ausscheidung. Der letztere Befund wird auch dadurch gestützt, daß HAHN und LINTZEL¹² feststellen konnten, daß auch von Hefe zwar Cytosin zu Uracil desaminiert, jedoch Uracil und Thymin nicht verändert werden. Auch nach WILSON¹³ wird Uracil unverändert ausgeschieden. Nach DEXEL und MENDEL¹⁴ verschwindet indessen Thymin nach der Verfütterung; ob unter Verbrennung oder zur Synthese verwertet, bleibt unentschieden. Danach wäre eine völlige Oxydation körperfremder Pyrimidinbasen im Organismus nicht zu erwarten. Indessen fand STEUDEL, daß wie Uracil,



¹ BACHEM: Arch. f. exper. Path. **63**, 228 (1910).

² FLEURY u. GUINNEBAULT: C. r. Soc. Biol. **93**, 1508 (1925).

³ REINERT: Arch. f. exper. Path. **130**, 49 (1928)

⁴ FREDET u. FABRE: J. Pharmacie 2, 321 (1925).

⁵ HALBERKANN u. REICHE: Münch. med. Wschr. 1927, 1450.

⁶ BAUMANN u. GERGENS: Pflügers Arch. **12**, 205 (1876).

⁷ POMMERENIG: Hofmeisters Beitr. **1**, 560 (1902).

* THOMAS u. GOERNE: Hoppe-Seylers Z

⁹ SAIKI: J. of biol. Chem. **7**, 263 (1909).

¹⁰ STEUDEL: Hoppe-Sevlers Z. **32**, 285 (1901); **39**, 136 (1906).

³¹ MENDEL u. MEYERS: Amer. J. Physiol. **26**,

¹² HAHN U. LINTZEL: Z. Biol. **79**, 179 (1923)

¹³ WILSON: J. of biol. Chem. **56**, 215 (1923).

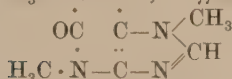
2-Imido-6-methyluracil, verbrannt werden¹. Dagegen werden 6-Methyluracil und 6-Methyl-2-sulfuracil unverändert ausgeschieden. Auch 5-Nitrouracil und 5-Nitrouracil-6-carbonsäure, ferner Isobarbitursäure,



Isodialursäure, und 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin werden zum größten Teil unverändert ausgeschieden.

Purinderivate. Die wichtigsten körperfremden Purinbasen sind die Methylxanthine; sie erfahren im Organismus sukzessive Abspaltung der Methylgruppen und Oxydation.

$\text{H}_3\text{C} \cdot \text{N} - \text{CO}$, *Coffein*, 1,3,7-Trimethylxanthin, und *Theobromin*, 3,7-Di-



methylxanthin werden nur zum kleineren Teil im Harn unverändert ausgeschieden; ROST² fand $\frac{1}{4} - \frac{1}{3}$ wieder. Beim Kaninchen, der Ratte und beim Hund ist injiziertes Coffein schon nach 12 Stunden zu über 60% verbrannt; der Rest wird auf alle Organe gleichmäßig verteilt gefunden³. Beim Hund wie beim Kaninchen werden alle möglichen Produkte der Entmethylierung der Methylxanthine im Harn gefunden. Die hauptsächlichen Abbauprodukte sind indessen beim Hund und beim Kaninchen verschiedene: Im Organismus des Hundes ist die 7-Methylgruppe leichter angreifbar; es entsteht demnach aus Coffein bzw. Theobromin 1,3-Dimethylxanthin und 3-Methylxanthin. Beim Kaninchen dagegen ist die 3-Methylgruppe labiler, und es entstehen aus Coffein und Theobromin 1,7-Dimethylxanthin und 7-Methylxanthin. *Theophyllin* (1,3-Dimethylxanthin) liefert beim Hund neben unveränderter Substanz 3-Methylxanthin. *Paraxanthin* (1,7-Dimethylxanthin) liefert beim Kaninchen zum Teil 1-Methylxanthin⁴. Zum kleinen Teil können Coffein und Theobromin auch in Harnsäure und Allantoin übergehen⁵.

2,8-Dioxy-6-oxypurin und 2,8-Dioxy-6-methylpurin werden unverändert ausgeschieden. 2,8-Dioxy-6,9-dimethylpurin und 2,8-Dioxy-9-methylpurin gehen nicht in Allantoin über⁶.

9. Schwefelverbindungen.

Mercaptane und *Thioäther* werden zum Teil als solche durch die Atmung ausgeschieden. Sie können durch Oxydation in Sulfosäuren und Sulfone übergehen, so Thioglykolsäure in Sulfoessigsäure $\text{CH}_2 \begin{array}{l} \text{SO}_2(\text{OH}) \\ \text{COOH} \end{array}$. Mercaptane, $\text{R} \cdot \text{SH}$, können durch Oxydation in Disulfide übergeführt werden, wie letztere durch Reduktion in Mercaptane (Cystein und Cystin):



Nach einer vorläufigen Mitteilung von NEUBERG und GROSSER⁷ kann Diäthylsulfid auch zu Methyl-diäthylsulfoniumhydroxyd methyliert werden. *Thioacetole*

¹ STEUDEL: Zitiert auf S. 1011. ² ROST: Arch. f. exper. Path. **36**, 56 (1895).

³ BOCK u. BECH LARSEN: Arch. f. exper. Path. **81**, 15 (1917).

⁴ KRÜGER u. SCHMIDT: Ber. dtsh. chem. Ges. **32**, 2677, 2818, 3336 (1899).

⁵ SCHITTENHELM: Ther. Mh. **1910**, 113.

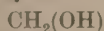
⁶ GOLDSCHMIDT: J. of biol. Chem. **19**, 83 (1914).

⁷ NEUBERG u. GROSSER: Zbl. Physiol. **19**, 316 (1905).

werden nach SMITH¹ zu Sulfonen oxydiert; so liefert auch Acetondiäthylmercaptol neben wenig Sulfonal zum Teil Äthylsulfosäure. Auch *Trithioaldehyd* wird zu einem Sulfon oxydiert; eine vollständigere Verbrennung unter Bildung von Schwefelsäure erfolgt nicht.

Thiomilchsäure und *Thioglykolsäure* werden verbrannt. Der Schwefel erscheint als Schwefelsäure im Harn. *Thiodiglykolsäure*, $S \begin{smallmatrix} \diagup CH_2 \cdot COOH \\ \diagdown CH_2 \cdot COOH \end{smallmatrix}$, wird dagegen nicht verbrannt².

Schwefelsäurealkyläther werden unverändert ausgeschieden und erleiden keine Spaltung im Organismus. Ebenso wenig werden *Sulfosäuren* verbrannt; so werden Alkylsulfosäuren und Taurin größtenteils nicht angegriffen; dagegen wird *Isäthion-säure*, $CH_2 \cdot SO_2(OH)$, zum Teil verbrannt³. Auch *Sulfone* werden unverändert



ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgt, wie aus der *Sulfonalliteratur* bekannt ist, sehr langsam. Sulfonal liefert dabei zum Teil Äthylsulfosäure⁴.

Derivate der *Thiokohlensäuren* werden zu wesentlichen Anteilen völlig unter Bildung von Schwefelsäure oxydiert, so Thiocarbaminsäuren und ihre Ester, $NH_2 \cdot CO \cdot SC_2H_5$ und $NH_2 \cdot CS \cdot OC_2H_5$ ⁵, dagegen werden *Thiohydantoin-derivate* nicht zu den Endprodukten oxydiert, der Schwefel erscheint im Harn als Neutralschwefel⁶. *Thioharnstoff* liefert nach POHL⁷ kleine Mengen Diäthylsulfid.

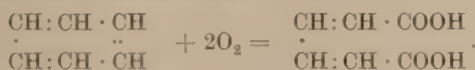
Arsenverbindungen: *Kakodylsäure*, $(CH_3)_2AsO(OH)$, wird nach HEFFTER⁸ zum größten Teil unverändert ausgeschieden. Ein kleinerer Teil wird zu Arsensäure und arseniger Säure oxydiert, während überlebende Organe Kakodylsäure auch zu Kakodyloxyd reduzieren können.

II. Abbau aromatischer Verbindungen.

Cyclische Verbindungen sind für den Organismus schwerer angreifbar als aliphatische; besonders der Benzolkern wird schwer angegriffen. Besteht eine Verbindung aus einem cyclischen Kern mit aliphatischen Seitenketten, dann werden letztere leichter angegriffen. Die infolgedessen verbleibenden und im Harn aufzufindenden aromatischen Bruchstücke konnten vielfach Unterlagen zu wichtigen Schlüssen auf die Abbaumechanismen aliphatischer Verbindungen abgeben.

1. Kohlenwasserstoffe.

Benzol verläßt den Organismus zum Teil durch die Atmung. Ein geringer Teil wird unter Bildung von Phenol und Dioxybenzolen, Benzocatechin und Hydrochinon oxydiert, die mit Schwefelsäure gepaart ausgeschieden werden⁹. Die Oxydation eines dritten Teils des Benzols geht weiter unter Bildung von *Muconsäure*, unter Aufspaltung des Kohlenstoffringes (JAFFE)¹⁰



¹ SMITH: Hoppe-Seylers Z. **17**, 459 (1893).

² HILL u. LEWIS: J. of biol. Chem. **59**, 557, 569 (1924).

³ SALKOWSKI, E.: Virchows Arch. **58**, 460 (1873); **66**, 315 (1876).

⁴ SMITH: Hoppe-Seylers Z. **17**, 1 (1893).

⁵ SMITH: Pflügers Arch. **53**, 481.

⁶ LEWIS: J. of biol. Chem. **14**, 245 (1913).

⁷ POHL: Arch. f. exper. Path. **51**, 341 (1904).

⁸ HEFFTER: Arch. f. exper. Path. **46**, 230 (1901).

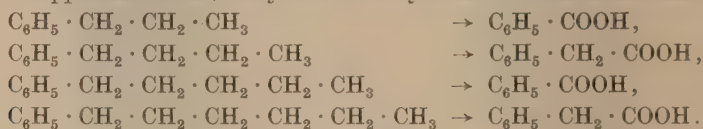
⁹ NENCKI u. GLACOSA: Hoppe-Seylers Z. **4**, 325 (1880).

¹⁰ JAFFE: Hoppe-Seylers Z. **62**, 58 (1909).

Da die Muconsäure nach Benzolfütterung im Harn immer nur in geringen und wechselnden Mengen gefunden wurde (MORI¹), und da ferner die Angaben über die Verbrennbarkeit der Muconsäure im Organismus nicht ganz übereinstimmen (vgl. oben S. 1006), ist die quantitative Bedeutung, die diesem interessanten Abbaumechanismus des Benzolrings zukommt, noch nicht genügend zu überschauen. Nachdem TIERFELDER und KLENK² festgestellt haben, daß die Muconsäure nur bei rascher Resorption in erheblichem Maße der völligen Oxydation entgeht und daß gerade bei intraperitonealer Injektion rasch resorbiertes Benzol verhältnismäßig viel Muconsäure liefert, muß angenommen werden, daß dieser Abbaumechanismus des Benzolkerns im Organismus doch eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielt.

Alkylbenzole können wie Benzol abgebaut werden; vor allem können sie zu Phenolen oxydiert werden. Die Aufspaltung des Kerns und die völlige Oxydation scheint demgegenüber an Bedeutung zurückzutreten, konnte jedenfalls noch nicht durch die Isolierung eines entsprechenden Abbauproduktes nachgewiesen werden. Andererseits bieten die Alkylbenzole die Möglichkeit des oxydativen Angriffs an der Seitenkette, der leicht zu harnfähigen Substanzen führt. In der Regel wird die Seitenkette zu Carboxyl oxydiert. Sind mehrere Seitenketten vorhanden, dann wird nur eine oxydiert. Vielfach erfolgt die Oxydation einer Seitenkette auch nur bis zur Bildung eines Alkohols, der mit Glykuronsäure gepaart ausgeschieden wird.

Es ist bemerkenswert, daß die drei niedersten Alkylbenzole *Toluol*, *Äthylbenzol* und *Propylbenzol* in gleicher Weise Hippursäure liefern. NENCKI und GIACOSA³ fanden geringe Mengen Hippursäure, KNOOP und GEHRKE⁴ bei der Verfütterung von Toluol über 75% der Theorie. Verfüttert man höhere Alkylbenzole, dann erhält man entsprechend den Befunden von TIERFELDER und KLENK⁵ eine typische den Regeln der β -Oxydation entsprechende Reihe: Propylbenzol und Amylbenzol gehen in Hippursäure über, Butylbenzol Hexylbenzol in Phenacetursäure:



Nach der primären Oxydation des endständigen Methyls zu Carboxyl erfolgt der paarige Abbau der Seitenkette. Nur beim Äthylbenzol kann nachweislich die Oxydation zuerst an dem dem Phenyl benachbarten C erfolgen^{5, 6}.

Di- und Trialkylbenzole werden nur zu Monocarbonsäuren, nicht zu Di- oder Tricarbonsäuren oxydiert; Cymol, $\text{C}_3\text{H}_7 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3$, geht in Cuminsäure ($\text{C}_3\text{H}_7 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH}$, bzw. Cuminursäure über⁷; *Mesitylen*, $\text{C}_6\text{H}_3 \cdot (\text{CH}_3)_3$, liefert nur Mesitylensäure, $\text{C}_6\text{H}_3 \cdot (\text{CH}_3)_2 \cdot \text{COOH}$, nicht Uvitinsäure, $\text{C}_6\text{H}_3 \cdot (\text{CH}_3)(\text{COOH})_2$, oder Trimesinsäure, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})_3$ ⁸. Pseudocumol, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_3(1, 2, 4)$ liefert p-Nylylsäure, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2\text{COOH}(1, 2, 4)$ ⁹. Daneben entstehen Oxycarbonsäuren (C₁₀H₇O₄)¹⁰.

¹ MORI: J. of biol. Chem. **35**, 341 (1918).

² TIERFELDER u. KLENK: Zitiert auf S. 1006.

³ NENCKI u. GIACOSA: Zitiert auf S. 1013.

⁴ KNOOP u. GEHRKE: Hoppe-Seylers Z. **146**, 68 (1925).

⁵ TIERFELDER u. KLENK: Hoppe-Seylers Z. **141**, 13, 29 (1924).

⁶ TIERFELDER u. DAUBER: Hoppe-Seylers Z. **130**, 380 (1923). — Vgl. auch NEUBAUER, zitiert auf S. 997.

⁷ JAKOBSEN: Ber. dtsh. chem. Ges. **12**, 1512 (1879). — ZIEGLER: Arch. f. exper. Path. **1**, 65 (1873).

⁸ NENCKI: Arch. f. exper. Path. **1**, 420 (1873). — FILIPPI: Arch. Farmacol. sper. **18**, 178, 193 (1914). — NENCKI: Arch. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. **1870**, 399.

⁹ Zitiert nach HEFFTER: Erg. Physiol. **4**, 184 (1905).

¹⁰ CURCI: Chem. Zbl. **1893** **II**, 660 u. Malys Jber. **23**, 69 (1893); **24**, 100 (1894).

Äthylbenzol wird indessen im Organismus zum Teil auch in Phenylmethylecarbinol, $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH_3$, übergeführt, das als Glykuronsäureverbindung im Harn erscheint¹. Auch m-Cymol liefert die Glykuronsäureverbindung eines Alkohols (HILDEBRANDT)².

Isopropyl- und Isobutylbenzol liefern Phenole, auch Butylbenzole liefern Oxybutylbenzole, Cumol, $C_6H_5 \cdot C_3H_7$, p-Oxycumol (NENCKI und GIACOSA)³. Die genannten Oxydationsvorgänge kommen auch nebeneinander vor; so liefert Mesitylen neben Mesitylsäure auch Mesitol und p-Oxymesitylsäure⁴.

Kohlenwasserstoffe mit zwei und mehreren Ringsystemen werden in ganz analoger Weise umgewandelt. Diphenyl wird zu p-Oxydiphenyl, Diphenylmethan zu p-Oxydiphenylmethan⁵; Dibenzyl, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$, dagegen wird wieder am aliphatischen Teil zuerst angegriffen und geht in die Glykuronsäureverbindung des Stilbenhydrats, $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$, über⁶. Daneben entsteht nach KNOOP und GEHRKE⁷ zum kleinen Teil unter Wasserabspaltung Stilben, $C_6H_5CH : CH \cdot C_6H_5$. Ganz ähnlich geht Tetralin in ac- α -Tetralylglykuronsäure über, wobei nebenbei Dihydronaphthalin und Naphthalin entsteht⁸.

Naphthalin geht in α -Naphtholglykuronsäure über⁹; daneben scheint auch β -Naphtholglykuronsäure zu entstehen¹⁰ und nach Versuchen von BAUMANN und HERTER¹¹ vermutlich auch Dioxynaphthaline. Auch Phenanthren liefert die Glykuronsäureverbindung eines noch nicht näher definierten Oxydationsprodukts¹², nach HILDEBRANDT¹³ ein Phenantrol; auch Hydrophenantrene gehen nicht in näher definierte Glykuronsäureverbindungen über¹³.

2. Phenole.

Phenole werden zum Teil weiteroxydiert zu mehrwertigen Phenolen (Dioxybenzolen), zum Teil völlig verbrannt¹⁴. o-Dioxyverbindungen werden leichter weiteroxydiert als die entsprechenden m- und p-Verbindungen. p-Kresol wird zum Teil zu Phenol oxydiert, zum Teil völlig verbrannt¹⁵. Thymol liefert Thymohydrochinon und ein Chromogen¹⁶.

Phenolester werden nur zum Teil gespalten, so die von AUTHENRIETH und VAMOSSY untersuchten Phosphorsäure-phenylester¹⁷. Auch Acetylsalicylsäure wird zu 9–40% unverändert ausgeschieden, ein wesentlicher Teil wird verbrannt¹⁸.

Phenoläther werden entsprechend ihrem Verhalten in vitro wie Kohlenwasserstoffe behandelt: sie werden nicht gespalten und gewöhnlich in p-Stellung zur Oxalkylgruppe oxydiert unter Bildung von Halbäthern von mehrwertigen

¹ THIERFELDER u. DAIBER: Zitiert auf S. 1014.

² HILDEBRANDT: Hoppe-Seylers Z. **36**, 460 (1902).

³ NENCKI u. GIACOSA: Zitiert auf S. 1013.

⁴ CURCI: Zitiert auf S. 1014.

⁵ KLINGENBERG: Diss. Rostock 1891.

⁶ SIEBURG u. HARLOFF: Hoppe-Seylers Z. **108**, 195 (1919).

⁷ KNOOP u. GEHRKE: Zitiert auf S. 1014.

⁸ POHL u. RAWICZ: Hoppe-Seylers Z. **104**, 95 (1919).

⁹ LESNIK: Arch. f. exper. Path. **24**, 167 (1888).

¹⁰ EDLEFSEN: Arch. f. exper. Path. **52**, 429 (1905).

¹¹ BAUMANN u. HERTER: Hoppe-Seylers Z. **1**, 244 (1877).

¹² BERGELL u. PSCHORR: Hoppe-Seylers Z. **38**, 16 (1903).

¹³ HILDEBRANDT: Arch. f. exper. Path. **59**, 140 (1908).

¹⁴ TAUBER: Hoppe-Seylers Z. **2**, 366 (1878).

¹⁵ SIEGFRIED u. ZIMMERMANN: Biochem. Z. **46**, 210 (1912).

¹⁶ BLUM: Dtsch. med. Wschr. **1891**, 186.

¹⁷ AUTHENRIETH u. VAMOSSY: Hoppe-Seylers Z. **25**, 440 (1898).

¹⁸ HANZLIK u. PERSHO: J. of Pharmacol. **21**, 247 (1923).

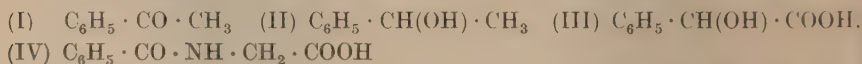
Phenolen. So liefert *Phenetol* p-Oxyphenetol¹, das mit Schwefelsäure oder Glykuronsäure gepaart ausgeschieden wird². *Phenoxyessigsäure* (Phenylglykolsäure), $C_6H_5 \cdot OCH_2 \cdot COOH$, wird unverändert ausgeschieden³.

3. Alkohole, Aldehyde, Ketone.

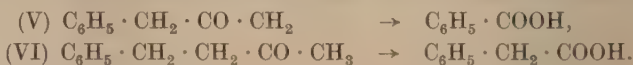
Aromatische *Alkohole* können zu Carbonsäuren oxydiert werden. *Benzylalkohol* geht in Benzoesäure über, eine Reaktion, die im Organismus auffallend rasch vor sich geht⁴, gleichgültig, ob der Alkohol frei oder verestert verabreicht wird. *Saligenin* wird zu Salicylsäure oxydiert (NENCKI⁵). Auf dieser Stufe bleibt die Oxydation des Saligenins indessen nicht stehen; die Hauptmenge wird völlig verbrannt (CHRISTOMANNOS⁶). *Phenyläthylalkohol*, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH$, liefert Phenylessigsäure, bzw. Phenylacetylglutamin (THIERFELDER und SCHEMP⁷). Diese Oxydation findet auch bei der Leberdurchblutung statt⁷. *Methyl-Phenylcarbinol*, $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH_3$, wird der Hauptmenge nach als Hippursäure und in Form seiner Glykuronsäureverbindung ausgeschieden. Daneben entsteht aber auch Mandelsäure, unter Oxydation des endständigen Methyls unabhängig von dem schon vorhandenen OH, ganz entsprechend dem Abbau des Phenyläthylalkohols (THIERFELDER und KLENK⁸). *Tyrosol* geht zu wesentlichen Anteilen in p-Oxyphenylessigsäure über (EWINS und LAIDLAW⁹).

Aldehyde werden zu den entsprechenden Carbonsäuren oxydiert. *Benzaldehyd* liefert Benzoesäure (COHN¹⁰), daneben auch durch Reduktion eine geringe Menge Benzylglykuronsäure (SIEBERT¹¹). *Phenylacetaldehyd* wird zum größten Teil verbrannt, zum Teil bleibt die Oxydation auf der Stufe der Phenylessigsäure stehen, die als Phenacetursäure im Harn erscheint (DAKIN¹²). *Vanillin* liefert Vanillinsäure (PREUSSE¹³), *p-Nitrobenzaldehyd* p-Nitrohippursäure (SIEBER und SMIRNOW¹⁴).

Ketone werden vielfach zu den entsprechenden Alkoholen reduziert, oder sie unterliegen einer oxydativen Spaltung. *Acetophenon* (I) liefert Methylphenylcarbinol (II) und geht außerdem zu einem wesentlichen Teil in Hippursäure (IV), zu einem geringen Teil in Mandelsäure (III) über (THIERFELDER und DAIBER¹⁵).



Isopropylbenzylketon, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH(CH_3)_2$, liefert zu 43% die Glykuronsäureverbindung des entsprechenden sekundären Alkohols. Während die Spaltung bei Acetophenon so erfolgt, daß die CO-Gruppe bei dem aromatischen Rest verbleibt, wird bei den höheren Homologen die CO-Gruppe mit abgespalten:



¹ KOSSEL: Hoppe-Seylers Z. **4**, 296 (1880).

² KÜHLING: Diss. Berlin 1887. — LEHMANN: Hoppe-Seylers Z. **13**, 181 (1889).

³ THIERFELDER u. SCHEMP: Pflügers Arch. **167**, 280 (1917).

⁴ SNAPPER, GRÜNBAUM u. STURKOP: Biochem. Z. **155**, 163 (1925).

⁵ NENCKI: Zitiert auf S. 1014. ⁶ CHRISTOMANNOS: Biochem. Z. **169**, 344 (1926).

⁷ GUGGENHEIM u. LÖFFLER: Biochem. Z. **72**, 325 (1916).

⁸ THIERFELDER u. KLENK: Zitiert auf S. 1014.

⁹ EWINS u. LAIDLAW: J. of Physiol. **41**, 78 (1910).

¹⁰ COHN: Hoppe-Seylers Z. **17**, 274 (1893). ¹¹ SIEBERT: Diss. Königsberg 1901.

¹² DAKIN: J. of biol. Chem. **6**, 235 (1909).

¹³ PREUSSE: Hoppe-Seylers Z. **4**, 209 (1880).

¹⁴ SIEBER u. SMIRNOW: Mh. Chem. **8**, 88 (1887).

¹⁵ THIERFELDER u. DAIBER: Zitiert auf S. 1014.

Acetophenon liefert in dieser Weise Hippursäure (IV), ebenso Benzylmethylketon (V), *Phenyläthyl-methylketon* dagegen Phenacetursäure (VI). Entsprechend geht auch *Benzylacetessigsäure*, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH \cdot COOH$, über Phenylpropion-



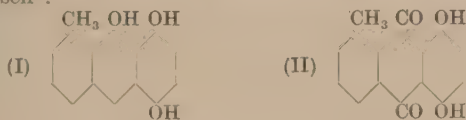
säure in Hippursäure über (vgl. S. 1027). So stellen sich die Verhältnisse nach den Befunden von DAKIN¹ dar. Nachdem aber THIERFELDER und KLENK² feststellten, daß *Phenyläthyl-hexylketon*, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot (CH_2)_5CH_3$, keine Phenacetursäure, sondern Hippursäure liefert, kann man alle bisherigen Beobachtungen über den Abbau der fettaromatischen Ketone am besten dahin zusammenfassen, daß der Abbau so erfolgt wie der der Kohlenwasserstoffe mit dem gleichen Kohlenstoffgerüst (vgl. oben S. 1014). Die Oxydation würde demnach vom Ende der Seitenkette aus erfolgen, ohne Rücksicht auf eine CO-Gruppe an irgend einer Stelle der Seitenkette.

Von *Oxyphenyl-alkylketonen* wurden bisher nur Paarungsprodukte mit Schwefelsäure, keine Produkte von Oxydation und Reduktion beschrieben (NENCKI³).

Hydrobenzoin, $C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot C_6H_5$, *Desoxybenzoin*, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot C_6H_5$, *Benzoin*, $C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CO \cdot C_6H_5$ und *Benzil*, $C_6H_5 \cdot CO \cdot CO \cdot C_6H_5$, gehen in die Glykuronsäureverbindung der o-Benzylbenzoesäure, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot C_6H_4 \cdot COOH$ über (STIEBURG und HARLOFF⁴). Zum wenigsten beim Desoxybenzoin kann indessen an Stelle dieser Umlagerung auch eine einfache Reduktion zu Stilbenhydrat, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot C_6H_5$, eintreten (KNOOP und GEHRKE⁵).

Chinon und dessen Chlorderivate, Chloramil und Chloranilsäure, werden zu Hydrochinon und dessen Chlorderivaten reduziert und mit Schwefelsäure oder Glykuronsäure gepaart ausgeschieden (SCHULZ⁶). *Chinol* werden nicht in Hydrochinone übergeführt (FROMHERZ und HERMANN⁷).

Chrysarobin (I) wird überwiegend unverändert ausgeschieden; daß ein Teil durch Oxydation im Organismus in Chrysophansäure (II) übergeht, ist nicht einwandfrei erwiesen⁸:



4. Halogenderivate.

Allgemein wird aliphatisch gebundenes Halogen leichter abgespalten als aromatisch gebundenes. *Halogenbenzole* werden als Mercaptursäuren ausgeschieden (vgl. diese). Daneben entstehen Halogenphenole. Halogensubstituierte Alkylbenzole werden überwiegend an der Alkylgruppe angegriffen und verhalten sich dabei im Organismus wie die entsprechenden halogenfreien Verbindungen. Die drei isomeren *Chlortoluole* werden zu Chlorbenzoesäuren oxydiert und als Chlorhippursäuren ausgeschieden. Entsprechend liefern o- und m-Bromtoluol o- und m-Bromhippursäure⁹. p-Bromdiphenyl wird unverändert ausgeschieden¹⁰. α -Mono-

¹ DAKIN: J. of biol. Chem. **5**, 173 (1908); **6**, 221 (1909).

² THIERFELDER und KLENK: zitiert auf S. 1014.

³ NENCKI: Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 2732 (1894).

⁴ STIEBURG u. HARLOFF: Hoppe-Seylers Z. **108**, 195 (1919).

⁵ KNOOP u. GEHRKE: Zitiert auf S. 1014.

⁶ SCHULZ: Diss. Rostock 1892.

⁷ FROMHERZ u. HERMANN: Hoppe-Seylers Z. **91**, 194 (1914).

⁸ WEYL: Pflügers Arch. **43**, 367 (1888).

⁹ HILDEBRANDT: Hofmeisters Beitr. **3**, 365 (1903).

¹⁰ KLINGENBERG: Diss. Rostock 1891.

chlor- und α -Monobromnaphthalin bleiben ebenfalls größtenteils unangegriffen¹. Daneben findet man kleine Mengen Chlor- und Bromnaphthol. Halogenphenole werden gepaart ausgeschieden. (Über die Umwandlungen halogensubstituierter Carbonsäuren vgl. insbesondere S. 1040, „Aminosäurepaarung“.)

5. Nitroverbindungen.

Nitrobenzol geht auf dem Weg über p-Nitrophenol in p-Aminophenol über: es wird also im Benzolkern oxydiert, die Nitrogruppe reduziert². Von m-Dinitrobenzol wird nur die eine Nitrogruppe reduziert, unter Bildung von m-Nitranilin. Die Nitrogruppe dient dabei als Wasserstoffacceptor für die Atmungsvorgänge. Als Zwischenprodukt bei dieser Reduktion entsteht m-Nitrophenylhydroxylamin, das wesentlichste Ursache der Vergiftungserscheinungen ist³. Phenylhydroxylamin selbst geht im Organismus durch Umlagerung in p-Aminophenol über: daneben bildet sich in geringen Mengen Azoxybenzol (E. MEYER²).

Nitroalkylbenzole werden im Organismus wieder überwiegend an der Seitenkette angegriffen, während die Nitrogruppe meist unverändert bleibt: p-Nitrotoluol liefert p-Nitrohippursäure⁴. o-Nitrotoluol geht in o-Nitrobenzylalkohol über, der mit Glykuronsäure gepaart ausgeschieden wird; daneben entsteht zu etwa 10% o-Nitrobenzoesäure⁵.

Alle drei Nitrobenzaldehyde werden zum Teil zu Nitrobenzoesäuren oxydiert, von denen die o-Verbindung unverändert ausgeschieden wird, die beiden andern mit Glykokoll gepaart (SIEBER und SMIRNOW⁶). o-Nitrobenzaldehyd wird zu 90% verbrannt. m-Nitrobenzaldehyd geht unter Reduktion der Nitrogruppe zum Teil in m-Acetylaminobenzoensäure, p-Nitrobenzaldehyd zum Teil in Acetyl-(p-Nitrobenzoyl)-p-Aminobenzoensäure über. An den Nitrobenzaldehyden finden mithin Oxydationen und Reduktionen in recht mannigfaltigen Kombinationen statt⁷.

m- und p-Nitrophenol werden zu m- und p-Aminophenol reduziert, o-Nitrophenol wird unverändert ausgeschieden⁸. Bei der Pikrinsäure (Trinitrophenol) wird ähnlich wie bei Dinitrobenzol nur eine Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert, und es wird Pikraminsäure (Dinitroaminophenol) gebildet⁹. Dieser Vorgang findet überwiegend in der Leber, in weit geringerem Maße in Niere und Milz statt, wie GIORGI¹⁰ durch Perfusionsversuche zeigte. Nitroantrachinon wird zu Aminoantrachinon reduziert¹¹.

o-Nitrophenylpropiolsäure geht in Indican über: auf die Reduktion der Nitrogruppe zu NH_2 folgt ein Ringschluß mit der ungesättigten Seitenkette¹².

6. Amine.

Aromatische Amine werden schwerer angegriffen als aliphatische; wie letztere verhalten sich indessen aromatische Verbindungen, die die Aminogruppe in einer aliphatischen Seitenkette enthalten; sie werden leicht desaminiert und die entstehenden Alkohole, wie oben beschrieben, weiteroxydiert. In den Benzolkern selbst eingetretene Aminogruppen indessen werden nicht durch OH ersetzt. Die Oxydation erfolgt an anderer Stelle.

¹ KUKKIN: Diss. Königsberg 1898. ² MEYER, E.: Hoppe-Seylers Z. **46**, 497 (1905).

³ LIPSCHITZ: Hoppe-Seylers Z. **109**, 189 (1920).

⁴ JAFFE: Ber. dtsh. chem. Ges. **7**, 1673 (1874).

⁵ JAFFE, Hoppe-Seylers Z. **2**, 47 (1880).

⁶ SIEBER u. SMIRNOW: Zitiert auf S. 1016.

⁷ COHN: Hoppe-Seylers Z. **17**, 274 (1893); **18**, 133 (1894).

⁸ BAUMANN u. HERTER: Hoppe-Seylers Z. **1**, 252 (1877). MEYER, E.: Hoppe-Seylers Z. **46**, 497 (1905).

⁹ RYMSZA: Diss. Dorpat 1889. WALKO: Arch. f. exper. Path. **46**, 181 (1901).

¹⁰ GIORGI: Ber. Physiol. **26**, 68 (1927).

¹¹ JOHN: Biochem. Z. **155**, 162 (1925).

¹² HOPPE-SEYLER, G.: Hoppe-Seylers Z. **7**, 178 (1883).

a) Die Aminogruppe substituiert ein Kern-H-Atom.

Anilin, $C_6H_5 \cdot NH_2$, geht in p-Aminophenol, $HO \cdot C_6H_4 \cdot NH_2$, über, das mit Schwefelsäure gepaart ausgeschieden wird¹. Diphenylamin, $\begin{smallmatrix} C_6H_5 \\ C_6H_5 \end{smallmatrix} / NH$, geht in p-Oxydiphenylamin, $\begin{smallmatrix} HO \cdot C_6H_4 \\ C_6H_5 \end{smallmatrix} \backslash NH$, über, Carbazol, $\begin{smallmatrix} C_6H_4 \\ C_6H_5 \end{smallmatrix} \backslash NH$, in p-Oxy-carbazol, $\begin{smallmatrix} HO \cdot C_6H_3 \\ C_6H_4 \end{smallmatrix} \backslash NH$. p-Diaminodiphenyl (Benzidin) liefert ein Diaminodioxydiphenyl². β -Naphthylamin liefert Aminonaphthole und Dioxynaphthaline, die gepaart ausgeschieden werden³.

Dimethylanilin geht in p-Dimethylaminophenol über⁴. p-Dimethyltoluidin, $(CH_3)_2N \cdot C_6H_4 \cdot CH_3$, wird zu p-Dimethylaminobenzoessäure oxydiert⁴. o-Dimethyltoluidin soll nach HILDEBRAND⁵ teilweise entmethyliert werden. Bromdimethyltoluidine und Dimethyl-dibrom-toluidin werden im Organismus zum Teil entmethyliert und am Kern zu einem entsprechenden Phenol oxydiert; ebenso geht m-Dimethylaminophenol teilweise in m-Aminophenol über⁵. p-Dimethylaminobenzaldehyd, $(CH_3)_2N \cdot C_6H_4 \cdot CHO$, liefert entsprechend p-Dimethylaminobenzoessäure, die zum Teil mit Glykuronsäure gepaart ausgeschieden wird⁶. Benzbetain wird zum großen Teil unverändert ausgeschieden, während ein kleinerer Teil zu Dimethylaminobenzoessäure und Monomethylaminobenzoessäure entmethyliert wird (HILDEBRAND⁴).

Acylierte Aniline werden nicht gespalten: Acetanilid, $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_3$, wird zu p-Acetylaminophenol, $HO \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_3$, oxydiert. Durch Oxydation in o-Stellung liefert es zum Teil o-Carbanil, $C_6H_4 \cdot \begin{smallmatrix} N \\ \diagup \diagdown \\ O \end{smallmatrix} C \cdot OH$. Ein entsprechendes Produkt liefert Acet-o-toluid, während Acet-p-toluid in p-Acetylaminobenzoessäure übergeht⁷.

Analog werden auch Phenylharnstoffderivate nur sehr schwer gespalten: Diphenylharnstoff, $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5$, wird nicht resorbiert. Oxanilsäure, $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot COOH$, wird nicht angegriffen. Phenylharnstoff, $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$, wird zu p-Aminophenol oxydiert und gespalten⁸. Diphenylbiuret, $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5$, und p-Oxydiphenylbiuret werden größtenteils nicht verbrannt⁹. Phenylurethan, $C_6H_5 \cdot NH \cdot COOC_2H_5$, wird größtenteils verbrannt, ein wesentlicher Teil erscheint indessen als p-Oxyphenylurethan und mit Schwefelsäure bzw. Glykuronsäure gepaart im Harn¹⁰.

Phenylglycin, $C_6H_5 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$, ist wegen seiner Giftigkeit im Harn nicht nachweisbar¹¹.

b) Die Aminogruppe substituiert ein H einer Seitenkette.

Solche „Seitenkettenamine“, die ein erhebliches pharmakologisches Interesse besitzen, werden leicht zu den entsprechenden Alkoholen desaminiert und wie

¹ SCHMIEDEBERG: Arch. f. exper. Path. 8, 1 (1878).

² KLINGENBERG: Diss. Rostock 1891. ADLER: Arch. f. exper. Path. 58, 167 (1908).

³ ENGEL: Zbl. Gewerbehyg. 8, 81.

⁴ HILDEBRANDT: Hofmeisters Beitr. 7, 433 (1906); 9, 470 (1907).

⁵ HILDEBRANDT: Arch. f. exper. Path. 65, 59 (1911).

⁶ JAFFE: Hoppe-Seylers Z. 43, 374 (1904).

⁷ MOERNER: Hoppe-Seylers Z. 13, 12 (1889). JAFFE u. HILBERT: Ebenda 12, 295 (1888).

⁸ SALASKIN u. KOWALEWSKI: Biochem. Z. 4, 210 (1907).

⁹ KOEHNE: Diss. Rostock 1894.

¹⁰ GIACOSA: Ann. Chim. Farm. 13, 74; Chem. Zbl. 1891 II, 980.

¹¹ ROSENFELD: Hofmeisters Beitr. 4, 379 (1904).

diese weiteroxydiert: *Benzylamin*, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot NH_2$, geht in Hippursäure über¹. *Phenyläthylamin*, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$, liefert die Abbauprodukte des Phenyläthylalkohols (s. dort). *p-Oxyphenyläthylamin*, $HO \cdot C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$, liefert bei der Leberdurchblutung p-Oxyphenyläthylalkohol (Tyrosol) und geht zu 25% in p-Oxyphenylessigsäure über (GUGGENHEIM und LÖFFLER², EWINS und LAIDLAW³).

Auch *Benzylidenderivate* werden großenteils unter Abspaltung des Stickstoffs weiteroxydiert: *Benzylidenbiuret*, $C_6H_5 \cdot CH \begin{smallmatrix} NH \cdot CO \\ NH \cdot CO \end{smallmatrix} NH$, geht in Hippursäure über (KOEHNE⁴), ebenso *Hydrobenzamid* und *Benzylidendiureid*⁵; dagegen wird *Benzylidendiacetamid* unverändert ausgeschieden.

Aromatische *Cyanide* werden nur in geringem Umfang zu den entsprechenden Carbonsäuren verseift, in relativ größerer Menge entstehen unter Abspaltung der Cyangruppe Phenole, die als Äthersulfate ausgeschieden werden. Analog entsteht aus *Benzylcyanid*, nicht durch Verseifung Phenylessigsäure, sondern durch Spaltung Benzoesäure. Durch die hohe Giftigkeit dieser Verbindungen sind diese Untersuchungen erschwert⁶.

7. Rein aromatische Carbonsäuren.

Benzoesäure erleidet im Organismus keine Oxydation, sie wird mit Glykokoll gepaart als Hippursäure, $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$, ausgeschieden, bei Pflanzenfressern zum kleineren Teil auch als Glykuronsäureverbindung⁷. Auch der Benzoesäure nahestehende Derivate wie *Benzamid*, *Dibenzamid* und *Benzoylharnstoff* gehen in Hippursäure über⁸.

Durch *Phenolgruppen* substituierte Benzoesäuren werden im Organismus leichter angegriffen: *p-Oxybenzoesäure* wird zum großen Teil verbrannt und geht zum Teil in Phenol über⁹. m- und o-Oxybenzoesäure (Salicylsäure) werden zu 80% unverändert oder gepaart ausgeschieden¹⁰. Bemerkenswert ist dabei, daß Vermehrung der entgiftenden Phenol- oder Carboxylgruppen die völlige Verbrennung oder ungepaarte Ausscheidung begünstigt, während Verätherung die Giftigkeit erhöht und damit Paarungen und andere Umwandlungen zur Folge hat. Während so die Salicylsäure teils unverändert, teils in verschiedener Weise gepaart¹¹, teils weiteroxydiert den Organismus verläßt, wird die *Oxyvitilinsäure*, $\begin{smallmatrix} CH_3 \\ HO \end{smallmatrix} > C_6H_2 \begin{smallmatrix} COOH \\ COOH \end{smallmatrix}$,

nur unverändert ausgeschieden (SUCK¹²), *Phenoläthersäuren* dagegen werden wie einfache Carbonsäuren gepaart, so Anissäure, $CH_3O \cdot C_6H_4 \cdot COOH$, in p-Methoxyhippursäure übergeführt (vgl. unten S. 1040). Die Zerstörung der Salicylsäure im Organismus ist bei längerer Verabreichung reichlicher Dosen, bei Fieber und bei Basedow infolge gesteigerten Stoffwechsels größer, so daß nur noch etwa 60% aus-

¹ SCHMIEDEBERG: Arch. f. exper. Path. **8**, 1 (1878).

² GUGGENHEIM u. LÖFFLER: Zitiert auf S. 1016.

³ EWINS u. LAIDLAW: Zitiert auf S. 1016.

⁴ KOEHNE: Zitiert auf S. 1019.

⁵ BÜLOW: Pflügers Arch. **57**, 93 (1894).

⁶ ADELIN, CERECEDO u. SHERWIN: J. of biol. Chem. **70**, 461 (1926).

⁷ MAGNUS-LEVI: Biochem. Z. **6**, 502 (Vgl. unten S. 1039 ff.).

⁸ SALKOWSKI, E.: Hoppe-Seylers Z. **1**, 1 (1877). — KOEHNE: Diss. Rostock 1894. — NENCKI: Zitiert auf S. 1014.

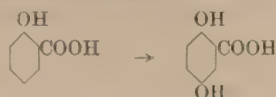
⁹ SIEGFRIED u. ZIMMERMANN: Biochem. Z. **46**, 210 (1912).

¹⁰ BLUM: Arch. f. exper. Path. **59**, 269 (1908). — HANSLICK: J. of Pharmacol. **14**, 25 (1920); **9**, 247 (1917). — HOLMES: Ebenda **26**, 297 (1926).

¹¹ NEUBREG: Berl. klin. Wschr. **1911**, 798.

¹² SUCK: Maly Jber. **25**, 100 (1895).

geschieden werden (HANSLICK und Mitarbeiter). Ein kleiner Teil der Salicylsäure wird zu Gentisinsäure oxydiert (ANGELICO¹).



Dioxybenzoesäuren werden größtenteils verbrannt, zum kleinen Teil auch unverändert ausgeschieden, so Gentisinsäure und Protokatechusäure, von denen letztere zum Teil auch in Brenzkatechin übergeht (PREUSSE²). Entsprechend werden Kaffeesäure, 3,4-(HO)₂·C₆H₃·CH:CH·COOH, und Homogentisinsäure größtenteils verbrannt³. Auch *Gallussäure* wird zum Teil verbrannt, zum Teil unverändert ausgeschieden.

Tannine werden, per os gegeben, unter Ausscheidung von Gallussäure gespalten, intravenös beigebracht, unverändert ausgeschieden (STRAUB⁴).

Halogenbenzoesäuren werden nicht abgebaut, sondern gepaart ausgeschieden⁵ (vgl. S. 1040).

Die *Aminobenzoessäuren* werden nicht partiell abgebaut, sondern entweder verbrannt oder gepaart oder unverändert ausgeschieden. m-Aminobenzoessäure kann in m-Aminohippursäure übergehen⁶; indessen können nach HILDEBRANDT⁷ alle 3 Aminobenzoessäuren zum Teil unverändert ausgeschieden werden. *Anthranilsäure* wird zum Teil als Harnstoffverbindung wiedergefunden⁸, die aber wohl auch ein Kunstprodukt sein kann. Phenylglycin-o-Carbonsäure, C₆H₄:^{COOH}NH·CH₂·COOH⁹ und o-Nitrophenylpropionssäure liefern Indican, Phenylglykokoll dagegen nicht (ASAYAMA⁹).

Die drei isomeren *Phthalsäuren* werden nicht angegriffen (POHL, NENCKI¹⁰), dagegen wird Phthalimid verbrannt (KOEHNE¹¹).

Hydroaromatische Verbindungen: *Hexahydrobenzoesäure* geht zum Teil durch Dehydrierung in Hippursäure über (FRIEDMANN¹²), ebenso Hexahydroanthranilsäure. Die Ausbeuten sind jedoch sehr geringfügig. Cyclohexanessigsäure und Cyclohexanoleessigsäure liefern keine Umwandlungsprodukte. Chinasaure (Hexahydro-tetraoxybenzoesäure) wird zum Teil unverändert ausgeschieden und verursacht eine unbedeutende Hippursäurevermehrung¹³. *Cyclohexan* liefert *Cyclohexanon*, dieses *Adipinsäure*¹⁴.

8. Fettaromatische Carbonsäuren.

Das Verhalten von Phenylderivaten aliphatischer Carbonsäuren im Organismus ist sehr gründlich untersucht worden, in der Absicht dadurch Aufklärung über den normalen Fettsäureabbau zu erhalten. Wegen der Widerstandsfähigkeit des

¹ ANGELICO: Arch. Farmacol. sper. **31**, 8 (1921) — Ber. Physiol. **9**, 467.

² PREUSSE: Hoppe-Seylers Z. **2**, 329 (1878).

³ NEUBAUER, O. u. FALTA: Hoppe-Seylers Z. **42**, 81 (1904). LEHRATSCHEFF: Hoppe-Seylers Z. **21**, 422 (1895).

⁴ STRAUB: Arch. f. exper. Path. **42**, 1 (1899).

⁵ GRAEBE u. SCHULTZEN: Liebigs Ann. **142**, 345 (1867).

⁶ SALKOWSKI, E.: Hoppe-Seylers Z. **7**, 93 (1882).

⁷ HILDEBRANDT: Hofmeisters Beitr. **3**, 365 (1903).

⁸ MITSUBA u. ISHIIHARA: Hoppe-Seylers Z. **164**, 244 (1927).

⁹ ASAYAMA: Chem. Zbl. **1920 III**, 495.

¹⁰ POHL: Biochem. Z. **16**, 68 (1909). — NENCKI: Zitiert auf S. 1014.

¹¹ KOEHNE: Zitiert auf S. 1019.

¹² FRIEDMANN: Biochem. Z. **35**, 49 (1911).

¹³ LAUTERMANN: Liebigs Ann. **125**, 9 (1863). SCHMIDT: Zbl. inn. Med. **26**, 83 (1905).

¹⁴ FILIPPI: Arch. Farmacol. sper. **18**, 178, 193 (1914).

Benzolkerns werden solche Verbindungen nur selten völlig abgebaut. Ihr aliphatischer Teil dagegen unterliegt im intermediären Stoffwechsel mannigfaltigen Veränderungen. Die Natur der so entstehenden und im Harn ausgeschiedenen Umwandlungsprodukte gestattet wertvolle Schlüsse auf die normalen, dem Organismus zu Gebote stehenden Möglichkeiten des Fettsäureabbaus, die in anderen Abschnitten dieses Handbuches zu erörtern sind. Um auch hier zusammengehörige Tatsachen tunlichst nicht zu trennen, erfolgt die weitere Einteilung nach der Kohlenstoffzahl der Seitenketten, nicht nach der Art der Substitution oder nach Oxydationsstufen.

a) Derivate der Phenylelessigsäure.

Phenylelessigsäure wird im tierischen Stoffwechsel nicht oxydativ angegriffen. Sie wird mit Glykokoll gepaart, als *Phenacetursäure* ausgeschieden¹. Beim Menschen erfolgt nach SHERWIN² zu 50% Paarung der Phenylelessigsäure mit Glutamin (s. unten). Die drei isomeren *Oxyphenylelessigsäuren* werden nicht weiter abgebaut und größtenteils unverändert, nur zu einem geringen Teil gepaart ausgeschieden³. *p-Nitrophenylelessigsäure* wird beim Menschen zu 70% unverändert ausgeschieden, beim Hund zum kleinen Teil mit Glykokoll gepaart, beim Huhn zum großen Teil als Ornithursäure⁴ (vgl. unten S. 1042).

Mandelsäure, $C_6H_5 \cdot CHOH \cdot COOH$, bleibt unverändert⁵. *Phenylglyoxyssäure*, $C_6H_5 \cdot CO \cdot COOH$, kann durch Reduktion in l-Mandelsäure und durch reduktive NH_2 -Anlagerung in l-Acetylphenylaminoessigsäure übergehen (NEUBAUER). *Phenylglyoxal*, $C_6H_5 \cdot CO \cdot CHO$, geht unter der Einwirkung von Gewebssaft in l-Mandelsäure über⁶.

Von *dl-Phenylaminoessigsäure* wird die l-Komponente größtenteils unverändert ausgeschieden. Der Abbau der d-Aminosäure liefert als Hauptumwandlungsprodukt Phenylglyoxyssäure, in geringeren Mengen Hippursäure, Acetylaminosäure und l-Mandelsäure⁷. Auch bei der Leberdurchblutung und mit Leberbrei entstehen dieselben Umwandlungsprodukte⁸. Dabei liefert also d-Phenylaminoessigsäure l-Mandelsäure. Es findet also eine optische Umkehrung statt auf dem Weg über die Ketonensäure und deren asymmetrische Reduktion. *p-Oxymandelsäure* wird nicht optisch aktiv gespalten, p-Oxyphenylglyoxyssäure nicht zur Oxyssäure reduziert. *p-Oxyphenylaminoessigsäure* wird leichter verbrannt als die Verbindung ohne Phenolgruppe; als Umwandlungsprodukt liefert sie in geringerer Ausbeute im wesentlichen p-Oxyphenylglyoxyssäure, keine Oxymandelsäure⁹.

Von weiteren Oxy-, Amino- und Halogenderivaten der Phenylelessigsäure wurden keine Abbauprodukte gefunden. Sie wurden völlig verbrannt oder gepaart oder unverändert ausgeschieden (vgl. unten S. 1040).

Diphenylelessigsäure, $(C_6H_5)_2CH \cdot COOH$, und *Triphenylelessigsäure*, $(C_6H_5)_3C \cdot COOH$, werden unverändert oder zum Teil mit Glykuronsäure gepaart ausgeschieden¹⁰. *Benzilsäure*, $(C_6H_5)_2C(OH) \cdot COOH$, wird unverändert ausgeschieden¹¹.

¹ SALKOWSKI, E. u. H.: Ber. d. dtsh. Chem. Ges. **12**, 653 (1879).

² SHERWIN: J. of biol. Chem. **31**, 307 (1917); **37**, 113 (1919).

³ BLUM: Arch. f. exper. Path. **59**, 273 (1908).

⁴ SHERWIN u. HELFAND: J. of biol. Chem. **40**, 17 (1919).

⁵ SCHOTTEN: Hoppe-Seylers Z. **8**, 68 (1883).

⁶ DAKIN u. DUDLEY: J. of biol. Chem. **14**, 425 (1913).

⁷ NEUBAUER, Dtsch. Arch. klin. Med. **95**, 211 (1909).

⁸ NEUBAUER u. FISCHER: Hoppe-Seylers Z. **67**, 230 (1910). — NEUBAUER u. WARBURG: Ebenda Z. **70**, 1 (1910).

⁹ ELLINGER u. KOTAKE: Hoppe-Seylers Z. **65**, 413 (1910). — FROMHERZ: Ebenda **70**, 351 (1911).

¹⁰ SHERWIN u. Mitarbeiter: J. of biol. Chem. **71**, 249, 695 (1927).

¹¹ SIEBURG u. HARLOFF: Zitiert auf S. 1017.

b) Derivate der Phenylpropionsäure.

Phenylpropionsäure, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, geht im Organismus der Hauptmenge nach, entsprechend dem Gesetz der β -Oxydation, in Hippursäure über¹. DAKIN hat indessen noch eine Reihe weiterer Umwandlungsprodukte isoliert, die zum Teil als Zwischenprodukte des Abbaus der Phenylpropionsäure aufzufassen sind, zum Teil Nebenreaktionen ihre Entstehung verdanken². Die Isolierung von *Acetophenon* aus dem Harn nach Phenylpropionsäurefütterung zeigt die intermediäre Bildung *Phenyl- β -ketopropionsäure*, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, an, die zum geringen Teil der Ketonspaltung unterliegt, zum Teil durch Reduktion in *Phenyl- β -oxypropionsäure*, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, übergeht, der Hauptmenge nach Hippursäure liefert. Weiter kann Phenylpropionsäure in die entsprechende ungesättigte Säure, Zimtsäure, übergehen, die, mit Glykokoll gepaart, als *Cinnamoylglykokoll*, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, im Harn gefunden wird, ähnlich wie aus Furfurpropionsäure Furfuracrylsäure entsteht (s. unten). Die Mengenverhältnisse der gebildeten Hippursäure und des Cinnamoylglykokolls wechseln bei verschiedenen Versuchstieren (Katzen) auch individuell. Die Folge der Reaktionen bei der Bildung der Zimtsäure aus Phenylpropionsäure und der Paarung mit Glykokoll ist noch nicht einwandfrei geklärt: Aus Phenyl- β -oxypropionsäure entstehen nur Spuren von Cinnamoylglykokoll; Phenyl- β -oxypropionylglykokoll wird nur unverändert ausgeschieden, dagegen geht *Phenylpropionylglykokoll* zum Teil in Cinnamoylglykokoll über, das auch nach Verfütterung von Phenylvaleriansäure im Harn beobachtet wird. Die β -Oxysäure ist also schwerer angreifbar, scheint also nicht Übergangsprodukt bei der Zimtsäurebildung zu sein.

Die ungesättigten Säuren sind in auffallendem Gegensatz zu ihrem Verhalten im Reagensglas im Organismus schwerer angreifbar als die gesättigten: *Zimtsäure* schwerer als Hydrozimtsäure, *Phenylpropionsäure*, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C} : \text{C} \cdot \text{COOH}$, schwerer als Zimtsäure. Zimtsäure geht nach den älteren Befunden von ERDMANN und MARCHAND³ und von GRAEBE und SCHULTZEN⁴ größtenteils in Hippursäure über. Daneben entsteht nach DAKIN Benzoylessigsäure (Phenyl- β -ketopropionsäure), Acetophenon und *l*-Phenyl- β -oxypropionsäure, ebenso wie letztere zum Teil in Zimtsäure übergeht, zum Teil Acetophenon und Hippursäure liefert. Auch Benzoylessigsäure liefert im Organismus neben Acetophenon relativ erhebliche Mengen der β -Oxysäure und etwas Zimtsäure. Ungesättigte Säure, β -Oxysäure und Ketosäure können also wechselseitig ineinander übergeführt werden wie bei Gleichgewichtsreaktionen⁵.

α -substituierte Phenylpropionsäuren führen in das Gebiet des normalen intermediären Eiweißstoffwechsels: sie werden in der Regel völlig verbrannt. Bei der intravenösen Injektion beträchtlicher Mengen von *r*- α -Phenylalanin, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$, wird ziemlich viel unverändertes Phenylalanin im Harn gefunden, aber keine α -Oxysäure und keine Homogentisinsäure⁶. SEKINE⁷ fand auch bei subcutaner Injektion, also unter Ausschaltung der bakteriellen Prozesse im Darm, einen Übergang von Phenylalanin in Hippursäure, also eine Oxydation wie die der Phenylpropionsäure, ohne Rücksicht auf die α -Aminogruppe. SHAMBAUGH und LEWIS⁸ fanden auch Zwischenprodukte der Benzolkernoxydation

¹ KNOOP: Hofmeisters Beitr. **6**, 150 (1905).² DAKIN: J. of biol. Chem. **4**, 419; **5**, 303 (1908).³ ERDMANN u. MARCHAND: Liebigs Ann. d. Chem. **44**, 344 (1842).⁴ GRAEBE u. SCHULTZEN: Liebigs Ann. d. Chem. **142**, 345 (1867).⁵ DAKIN: J. of biol. Chem. **6**, 203 (1909).⁶ DAKIN: J. of biol. Chem. **6**, 235 (1909).⁷ SEKINE: Hoppe-Seylers Z. **164**, 226 (1927).⁸ SHAMBAUGH u. LEWIS: J. of biol. Chem. **61**, XXX (1926).

nach Phenylalaninfütterung, und zwar Phenole, besonders o-Dioxybenzole, die nach entsprechender Tyrosinfütterung nicht nachzuweisen waren. Dieser Befund ist ein neuer Beleg für die Bedeutung des Abbaus aromatischer Verbindungen über Brenzkatechinderivate im Organismus, auf die FROMHERZ und HERMANN¹ hingewiesen haben.

β -Phenylalanin, $C_6H_5 \cdot CH(NH_2) \cdot CH_2 \cdot COOH$, wird in β -Oxyphenylpropionsäure übergeführt, daneben entsteht Acetophenon und Hippursäure². Phenylglycerinsäure, $C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot COOH$, liefert Hippursäure, ist aber nach DAKIN schwerer verbrennlich als Zimtsäure. Auch Phenylserin, $C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$, liefert Hippursäure³. α -Aminozimtsäure, $C_6H_5 \cdot CH : C(NH_2) \cdot COOH$, wird wie Phenylalanin zum größten Teil verbrannt⁴.

Während die Phenylbrenztraubensäure, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOH$, und die p-Oxyphenylbrenztraubensäure, $HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOH$, wie die normalen Aminosäuren leicht der völligen Verbrennung unterliegen, scheinen sich die entsprechenden α -Oxysäuren mehr wie körperfremde Substanzen zu verhalten. Phenyl- α -milchsäure ist dabei schwerer verbrennlich als Phenylbrenztraubensäure, doch leichter als p-Oxyphenyl- α -milchsäure, letztere wieder wesentlich schwerer als p-Oxyphenylbrenztraubensäure⁵. Dementsprechend gehen diese beiden Oxysäuren auch nicht wie die Ketonsäuren beim Alkaptonuriker in Homogentinsäure über und liefern bei der Leberdurchblutung kein Aceton. Sie entstehen im Organismus aus den Ketonsäuren durch Reduktion; eingegeben werden sie größtenteils unverändert ausgeschieden. Bei der Verbrennung der dl-p-Oxyphenylmilchsäure wird die der natürlichen Konfiguration entsprechende l-Form vorzugsweise verbrannt, und es hinterbleibt überwiegend die d-p-Oxyphenylmilchsäure. Umgekehrt wird durch Reduktion der p-Oxyphenylbrenztraubensäure in geringen Mengen l-p-Oxyphenylmilchsäure gebildet⁶. Entsprechend ist zu erklären, daß nach Verfütterung von dl-Phenylmilchsäure bei Tieren (infolge asymmetrischem Abbau) die d-Komponente, beim Menschen dagegen (sekundär durch Reduktion der Ketonsäure gebildet) die l-Komponente im Harn erscheint⁷.

Während das normale p-Tyrosin, $HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$, verbrannt wird und bei der Leberdurchblutung in Acetessigsäure übergeht (EMBDEN⁸), liefert m-Tyrosin m-Oxyphenylbrenztraubensäure neben m-Oxyphenylelessigsäure, und nach Verfütterung von o-Tyrosin und o-Oxyphenylbrenztraubensäure wurde o-Oxyphenylelessigsäure im Harn gefunden⁹.

p-Methyl- und p-Methoxyphenylalanin werden verbrannt und liefern bei der Leberdurchblutung Acetessigsäure; sie sind also den normalen aromatischen Aminosäuren als sehr nahestehend zu betrachten⁹. Ebenso werden m-Methylphenylalanin und m-Methyltyrosin größtenteils völlig verbrannt¹⁰. Entsprechend verhalten sich die zugehörigen α -Ketonsäuren und α -Oxysäuren. Eine Methylierung im Kern erleichtert also eher die Verbrennbarkeit einer aromatischen Verbindung, als daß sie sie erschwert (vgl. auch S. 1032 Methyltryptophan und S. 1031 Methylcholinol).

¹ FROMHERZ u. HERMANN: Zitiert auf S. 1017. ² DAKIN: Zitiert auf S. 1023⁶.

³ KNOOP: Hoppe-Seylers Z. **89**, 151 (1914).

⁴ BAUMANN: Hoppe-Seylers Z. **10**, 130 (1886).

⁵ SUWA: Hoppe-Seylers Z. **72**, 113 (1911).

⁶ KOTAKE u. MATSUOKA: J. of biol. Chem. **35**, 319 (1918).

⁷ KOTAKE u. MORI: Hoppe-Seylers Z. **122**, 176 (1922).

⁸ BLUM: Arch. f. exper. Path. **59**, 269 (1908). -- FLATOW: Hoppe-Seylers Z. **64**, 367 (1910).

⁹ DAKIN u. WAKEMANN: J. of biol. Chem. **9**, 139 (1911).

¹⁰ FROMHERZ u. HERMANN: Hoppe-Seylers Z. **89**, 120; **91**, 194 (1914).

m- und *p*-Chlorphenylalanin werden schwer angegriffen; sie gehen zum Teil in die entsprechenden Chlorketonsäuren und Chlorphenacetursäuren über; auch *p*-Chlorphenylbrenztraubensäure liefert *p*-Chlorphenacetursäure, *p*-Chlorphenylmilchsäure aber nicht^{1, 2}.

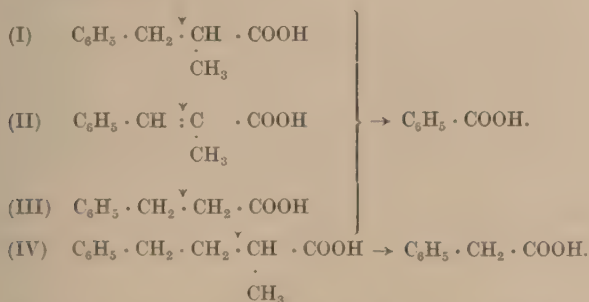
Die Umwandlung von α -Naphthylalanin im Organismus wurde von KIKKOYI³ ohne bestimmte Ergebnisse geprüft. β -Naphthylalanin liefert unter Aufspaltung des einen Benzolrings Hippursäure, daneben Naphthylelessigsäure. Entsprechend verhält sich β -Naphthylbrenztraubensäure.

p-Methoxyphenylpropionsäure, $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, liefert nur Anissäure bzw. Anisylglykokoll⁴.

Hydratropasäure, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} \begin{smallmatrix} \text{COOH} \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$, wird nur zu $\frac{2}{3}$ verbrannt, der Rest unverändert ausgeschieden, der Abbau erfolgt wahrscheinlich entsprechend dem Abbau der Fettsäuren mit verzweigter Kette über den Halbaldehyd der Phenylmalonsäure und den ziemlich leicht verbrennlichen Phenylacetaldehyd; denn

Tropasäure, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} \begin{smallmatrix} \text{COOH} \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{smallmatrix}$, Atrolaktinsäure, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C} \begin{smallmatrix} \text{COOH} \\ \text{(OH)} \end{smallmatrix}$, und Atropasäure, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C} \begin{smallmatrix} \text{COOH} \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$, werden quantitativ unverändert ausgeschieden⁵.

Im weiteren stellten KAY und RAPER fest, daß α -Methyl- β -Phenylpropionsäure (I) und α -Methylzimsäure (II) wie Phenylpropionsäure (III) zu Benzoesäure oxydiert werden, während α -Methyl- γ -Phenylbuttersäure (IV) wie Phenylbuttersäure Phenacetursäure liefert.



Es gilt also hier wieder die Regel, daß die β -Oxydation des geraden Teils der Kohlenstoffkette vorwiegt und ohne Rücksicht auf eine Methylgruppe vor sich geht, ebenso wie bei den aliphatischen Fettsäuren und aromatischen Kohlenwasserstoffen gefunden. Dieser Befund ist ganz parallel den für den Abbau von Ketonen und Ketonensäuren gefundenen Gesetzmäßigkeiten (s. oben), bei denen wir ebenfalls nur die gerade Kohlenstoffkette ohne Rücksicht auf die Stellung der CO-Gruppe für die Art des Abbaus entscheidend fanden.

Triphenylpropionsäure, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, wird nur unverändert ausgeschieden⁶.

¹ FLATOW: Zitiert auf S. 1024.

² FREEDMANN u. MASE: Biochem. Z. **21**, 97 (1910).

³ KIKKOYI: Biochem. Z. **35**, 57 (1911).

⁴ MATSUO: J. of biol. Chem. **35**, 291 (1918).

⁵ KAY u. RAPER: Biochem. J. **16**, 465 (1922); **18**, 153 (1924).

⁶ DAKIN: J. of biol. Chem. **61**, 341 (1926).

c) Derivate der γ -Phenyl-n-buttersäure.

Durch β -Oxydation geht γ -Phenyl-n-buttersäure im Organismus in Phenacetursäure über¹, daneben entstehen geringe Mengen von Phenyl- β -oxybuttersäure, kein Phenylaceton². Auch Phenyl- β -oxybuttersäure liefert Phenacetursäure, ebenso Phenylisocrotonsäure, $C_6H_5 \cdot CH : CH \cdot CH_2 \cdot COOH$, es findet also keine Spaltung an der Stelle der Doppelbindung statt. Selbst Phenyl- γ -ketobuttersäure, $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ (Benzoylpropionsäure), geht in Phenacetursäure über; es wird also die CO-Gruppe zu CH_2 reduziert, und die Zahl und Reihenfolge der Glieder der Kohlenstoffkette ist für die Art der Oxydation mehr bestimmend als eine schon begonnene Oxydation (KNOOP). Auch beim Menschen wird die Benzoylpropionsäure der Hauptsache nach in derselben Weise abgebaut: es entsteht Phenylacetylglutamin neben wenig Hippursäure und Phenyl- γ -butyrolacton; bei dieser Reduktion zur Oxsäure kommt die l-Form zur Ausscheidung; die racemische Oxsäure verfüttert, wird asymmetrisch angegriffen, die l-Form größtenteils unverändert ausgeschieden, die d-Komponente abgebaut³.

Das Lacton der Phenyl- γ -oxybuttersäure wird unverändert ausgeschieden, eben-



so das der Phenylparaconsäure, $C_6H_5 \cdot \overset{\cdot}{CH} \cdot \overset{\cdot}{CH} \cdot CH_2 \cdot CO$ (KNOOP); letzteres wird



allerdings nach THIERFELDER und SCHEMPF zu einem geringen Teil verbrannt. Phenyl- β , γ -dioxybuttersäure geht zum größten Teil in Hippursäure über; daneben entsteht in geringer Menge Phenyl- β -oxy- γ -butyrolacton (DAKIN²).

γ -Phenyl- α -aminobuttersäure, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \overset{\cdot}{CH}(NH_2) \cdot COOH$, wurde von KNOOP und KERTESS verfüttert: sie geht im Organismus über in Phenyl- α -ketobuttersäure, d-Phenyl- α -oxybuttersäure und d-Phenyl- α -acetylaminobuttersäure; endlich wird auch im Harn Hippursäure gefunden, die aus der Ketonsäure über Phenylpropionsäure entstanden sein muß. Auch γ -Phenyl- α -ketobuttersäure liefert dieselben Umwandlungsprodukte: Die α -Oxsäure entsteht daher durch Reduktion, die Acetylaminosäure durch Reduktion und gleichzeitig Anlagerung von Ammoniak und Acetylierung. Auch die α -Oxsäure liefert in geringen Mengen die Acetylaminosäure, die über die Ketonsäure entstanden gedacht werden muß⁴.

d) Derivate von α -Aryl-n-buttersäuren.

α -Phenylbuttersäure wird größtenteils unverändert ausgeschieden; daneben wurde im Harn ein nicht näher untersuchter neutraler Körper festgestellt, doch kein Abbauprodukt identifiziert⁵.

α -Phenylacetessigester, $CH_3 \cdot CO \cdot \overset{\cdot}{CH} \cdot COO(C_2H_5)$, unterliegt im Organismus



der Ketonspaltung, und das entstehende Phenylaceton geht in Hippursäure über. Werden aber zwischen Phenyl und Acetessigesterrest weitere Methylengruppen eingeschaltet, dann verfallen die so entstehenden Ester der Säurespaltung; nur geringe Mengen der Ketone entstehen als Nebenprodukte. Der Hauptsache nach wird die $CH_3 \cdot CO$ -Gruppe abgespalten und die entstehende Phenylfettsäure

¹ KNOOP: Hofmeisters Beitr. **6**, 155 (1905).

² DAKIN: J. of biol. Chem. **5**, 173 (1908).

³ THIERFELDER u. SCHEMPF: Pflügers Arch. **167**, 280 (1917).

⁴ KNOOP u. KERTESS: Hoppe-Seylers Z. **71**, 252 (1911).

⁵ FRIEDMANN u. TÜRK: Biochem. Z. **55**, 432 (1913).

nach dem Gesetz der β -Oxydation abgebaut. So entsteht aus *Benzylacetessigester*,

$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH} \cdot \text{COO}(\text{C}_2\text{H}_5)$, Hippursäure über Phenylpropionsäure, aus *Phenyl-*



athylacetessigester, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH} \cdot \text{COO}(\text{C}_2\text{H}_5)$, Phenacetursäure über Phenyl-



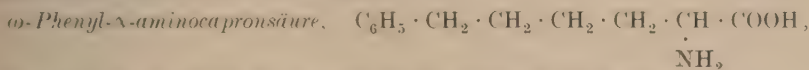
buttersäure und so fort. Da die in geringer Menge nebenbei entstehenden Ketone immer das entgegengesetzte Endprodukt liefern müssen wie die Produkte der Säurespaltung (s. oben S. 1016), ist damit wiederum gezeigt, daß im Organismus β -Ketonsäuren weit überwiegend im Sinn der Säurespaltung, also der Abspaltung *zweier* Kohlenstoffatome *gleichzeitig* abgebaut werden¹.

e) Derivate der Phenylvaleriansäure und Phenylcapronsäure.

δ -*Phenylvaleriansäure*, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, und *Phenyl- β -oxyvaleriansäure* liefern Hippursäure, daneben, entsprechend der Regel der β -Oxydation alle Abbauprodukte der Phenylpropionsäure, die als nächstes Zwischenprodukt aufzufassen ist². δ -*Phenyl- β -ketovaleriansäure*, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ (Phenylpropionylessigsäure), liefert Phenylpropionsäure und deren Abbauprodukte, im Gegensatz zu Phenyläthyl-methylketon, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$, das in Phenacetursäure übergeht (s. oben S. 1016).

Die ungesättigten Säuren mit gleicher Kohlenstoffzahl, *Phenyl- α, β -pentensäure*, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{COOH}$, *Phenyl- β, γ -pentensäure*, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, und *Cinnamylidenessigsäure*, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{COOH}$, gehen durchweg in Hippursäure über und liefern dieselben Nebenprodukte wie Phenylvaleriansäure. Der oxydative Abbau erfolgt also auch hier ohne Rücksicht auf die Doppelbindungen. Phenyl- γ -oxyvaleriansäure und Cinnamoylmalonsäure werden nicht angegriffen (DAKIN).

Benzylävalinsäure, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, und *Benzalävalinsäure*, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, gehen im Organismus in α -Oxy- γ -phenylbuttersäure und in Phenacetursäure über. Doppelbindungen wie Carbonylgruppen können also intermediär reduziert werden und bleiben auf den Gesamtverlauf des Abbaus ohne Einfluß³.



liefert nach der Verfütterung im Harn nur Hippursäure (KNOOP⁴).

Säureamide, Mandelsäureamid, Phenylacetamid, werden nach THOMAS kaum angegriffen⁵, *Saccharin*, $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}$, wird unverändert ausgeschieden⁶.

Acylierte Aminosäuren.

Ähnlich wie Ester im Organismus verhältnismäßig resistent sind, werden Acylderivate von Aminosäuren nur sehr schwer gespalten und Aminosäuren demnach durch die Acylierung überwiegend vor der Verbrennung geschützt. Entscheidender wirken in dieser Weise aromatische Acyle, aliphatische dagegen schwächer.

¹ HERMANN: Hoppe-Seylers Z. **85**, 233 (1913).

² DAKIN: J. of biol. Chem. **6**, 221 (1909).

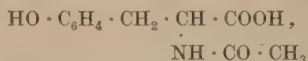
³ KNOOP u. OESER: Hoppe-Seylers Z. **89**, 141 (1914).

⁴ KNOOP: Zitiert auf S. 1024.

⁵ THOMAS: Hoppe-Seylers Z. **159**, 301 (1926).

⁶ KUSAKA: Ber. Physiol. **39**, 746 (1927).

Formylverbindungen werden teilweise verbrannt. Von *dl*-Acetyltyrosin,



wird die l-Komponente zu 20% verbrannt und rechtsdrehendes Acetyltyrosin ausgeschieden¹.

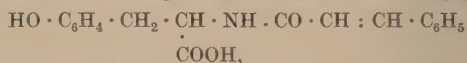
Benzoylierte Aminosäuren verlassen den Organismus unangegriffen, so Hippursäure, Benzoylalanin, Benzoylaminobuttersäure, Benzoylasparaginsäure, Benzoylglutaminsäure, Benzoylphenylalanin, Ornithursäure, Benzoylserin² und Benzoyltyrosin³. Ebenso werden nach ANDO Benzoyl- α -aminozimtsäure und Benzoyl-o-aminozimtsäure quantitativ ausgeschieden. Dasselbe gilt für benzoylierte ω -Aminosäuren: δ -Benzoylornithin, γ -Benzoylaminobuttersäure und β -Oxy- γ -benzoylaminobuttersäure werden nicht verändert⁴.

Auch Phenacetursäure und Phenylpropionylglykokoll werden überwiegend unverändert ausgeschieden, ebenso Phenyl- β -oxypropionylglykokoll und Cinnamoylglykokoll⁵. Phenylacetylglutaminsäure wird unverändert ausgeschieden, nicht in das Glutamin übergeführt.

γ -Oxy-Benzoylaminozimtsäure, $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH} : \text{C} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ wird nach subcutaner



Injektion teilweise, nach Verfütterung völlig verbrannt. Cinnamoyltyrosin,



wird von Hunden völlig verbrannt, von Kaninchen nach subcutaner Injektion zum geringen Teil ausgeschieden (ANDO³). Die p-Oxyphenylgruppe ist also gelegentlich imstande, die Verbrennbarkeit einer Substanz wesentlich zu erhöhen (vgl. S. 1022: Oxyphenylaminoessigsäure).

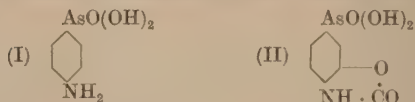
Auch Phenylcarbaminsäure als Acyl führt zu unangreifbaren Substanzen: Phenyluraminocystein wird unverändert ausgeschieden⁶. Solche Derivate sind indessen nicht durchweg schwer verbrennlich: ROSE, SHIPLE und SHERWIN⁷ fanden eine Reihe Acyl- und Arylcystine und -Cysteine im Organismus zu wesentlichen Teilen verbrennlich, nur wenn sowohl SH- wie NH₂-Gruppe acyliert sind, ganz unverbrennlich.

In Acylverbindungen der Toluolsulfosäure wird deren Methylgruppe zu Carboxyl oxydiert: Toluolsulfosarkosin, $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_3 \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, geht in die entsprechende Verbindung der p-Sufobenzoessäure, $\text{HOOC} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_3 \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, über. Benzolsulfoverbindungen von ω -Methyl-aminofettsäuren mit langer Kette werden am Fettsäurerest teilweise abgebaut: Benzolsulfo- ϵ -methyl-aminocaproensäure, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{SO}_3 \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, geht in Benzolsulfo- γ -methyl-aminobuttersäure, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{SO}_3 \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, über, entsprechend dem Gesetz der β -Oxydation⁸.

9. Arsenderivate.

Aromatische Arsenderivate können im Organismus an der Arsengruppe oxydiert oder auch reduziert werden. An solche Vorgänge knüpfen bekanntermaßen theoretische Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus von Arsenikalien gegen Krankheitserreger an. Dann aber kann die Arsengruppe unter Oxydation oder Reduktion abgespalten werden. Das Arsen erscheint im Harn dann in Form von Arsensäure, der organische Teil des Moleküls unterliegt seiner Konstitution entsprechenden Veränderungen.

Atoxyl, p-Aminophenylarsinsäure (I) geht im Organismus des Pferdes zum Teil in anorganisches Arsen (Arsensäure) über, zum Teil unter Oxydation im



¹ TAKENAKA: Ber. Physiol. **16**, 75 (1923).

² MAGNUS-LEVY: Münch. med. Wschr. **1905**, 2168 — Biochem. Z. **6**, 541 (1907).

³ ANDO: J. of biol. Chem. **38**, 7 (1919).

⁴ PETERS: Hoppe-Seylers Z. **159**, 309 (1926).

⁵ DAKIN: Zitiert auf S. 1023.

⁶ LEWIS u. ROOT: J. of biol. Chem. **50**, 302 (1922).

⁷ ROSE, SHIPLE u. SHERWIN: Amer. J. Physiol. **69**, 518 (1926).

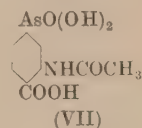
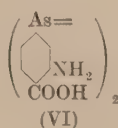
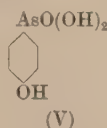
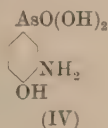
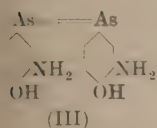
⁸ THOMAS u. SCHOTTE: Hoppe-Seylers Z. **104**, 141 (1919).

Benzolkern und Anlagerung von Kohlensäure (Anlagerung von Harnstoff und NH_3 -Abspaltung) in die Carbonylverbindung der m-Oxy-p-Aminophenylarsinsäure (II)¹.

Salvarsan, p-Oxy-m-amino-arsenobenzol (III) wird nach den Untersuchungen von SIEBURG² ebenfalls zu einem wesentlichen Teil in Arsensäure übergeführt. Daneben findet man im Harn sowohl die durch Oxydation entstehende m-Amino-p-oxyphenylarsinsäure (IV) als auch die aus dieser durch Desaminierung entstehende p-Oxyphenylarsinsäure (V). Die durch die Abspaltung der Arsengruppe entstehenden Phenole und Aminophenole werden teils als Ätherschwefelsäuren, teils acetyliert ausgeschieden.

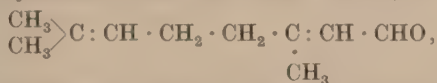
p-Arsenobenzoessäure, $(\text{As} \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{COOH})_2$, wird, in größeren Mengen einem Kalb subcutan gegeben, zum Teil als p-Benzarsinsäure, $\text{OAs}(\text{OH})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$, ausgeschieden, die selbst wieder teilweise durch Paarung mit Glykokoll in die As-substituierte Hippursäure übergeht: $(\text{HO}_2)\text{OAs} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CONH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$.

m-Amino-p-arsenobenzoessäure (VI) geht ebenfalls zum Teil in die entsprechende Arsinsäure über, die aber acetyliert, als m-Acetamino-p-benzarsinsäure (VII) zur Ausscheidung gelangt.



10. Terpene.

Terpene und Campherarten werden durchweg in Alkohole übergeführt, die mit Glykuronsäure gepaart ausgeschieden werden. Häufig wird gleichzeitig eine Methylgruppe zu Carboxyl oxydiert³. Terpentinöl liefert Terpinolglykuronsäuren, die indessen nicht krystallisiert erhalten wurden⁴. *Citral*,



das leicht durch Ringschluß in Cyclocitral übergeht, besteht aus zwei Isomeren, von denen das eine als Glykuronsäureverbindung, das andere als Dicarbonsäure ausgeschieden wird⁵. *Campher* geht durch Oxydation in ein Campherol über⁶. *Camphen* in Camphenglykol⁷, die als Glykuronsäureverbindungen im Harn erscheinen.

III. Abbau heterocyclischer Verbindungen.

Die Gesetzmäßigkeiten des Abbaus der aromatischen Verbindungen lassen sich in weitgehenden Maße auch bei den Umwandlungen heterocyclischer Verbindungen im Organismus wiedererkennen: Durch Oxydationen werden in den Kern häufig Phenolgruppen eingeführt, worauf Aufspaltung eines Ringes erfolgen kann. Alkylgruppen, Alkohol- und Aldehydgruppen werden zu Carboxyl oxydiert, die entstehenden Säuren gepaart ausgeschieden. Aliphatische Seitenketten werden nach den Regeln der β -Oxydation abgebaut.

¹ NIERENSTEIN: Z. Immun.forsch. II, 453 (1909).

² SIEBURG: Hoppe-Seylers Z. 91, 53 (1916).

³ HILDEBRANDT: Hoppe-Seylers Z. 36, 452 (1902). — FROMM u. HILDEBRANDT, Hoppe-Seylers Z. 33, 579 (1901).

⁴ KULZ: Z. Biol. 27, 247 (1890). — SCHMIEDEBERG: Arch. f. exper. Path. 14, 308 (1881).

⁵ HILDEBRANDT: Arch. f. exper. Path. 45, 110 (1901).

⁶ SCHMIEDEBERG, O. u. H. MEYER: Hoppe-Seylers Z. 3, 422 (1879).

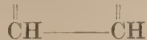
⁷ FROMM, HILDEBRANDT u. CLEMENS: Hoppe-Seylers Z. 37, 189 (1903).

1. Furanderivate.

Furfurol, $\text{CH}-\text{O}-\text{C}\cdot\text{CHO}$, geht durch Oxydation der Aldehydgruppe

$$\begin{array}{c} \parallel \qquad \qquad \parallel \\ \text{CH} \text{---} \text{CH} \end{array}$$

in Brenzschleimsäure, $\text{CH}-\text{O}-\text{C}\cdot\text{COOH}$, über, die mit Glykokoll gepaart als



Pyromykursäure ausgeschieden wird. Ganz entsprechend geht Thiophenaldehyd in die Glykokollverbindung der Thiophensäure über. Furfurol dagegen geht allein im Organismus eine Art PERKINScher Synthese zu Furfurakrylsäure ein (s. unten)¹.

Furfurpropionsäure geht in Furfuracrylsäure und Pyromykursäure über; daneben entstehen geringe Mengen Acetofuran. *Furoyllessigsäure*, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$, liefert keine Brenzschleimsäure, wohl aber liefert sie β -Oxyfuranpropionsäure².

Furylgalanin liefert Furylbrenztraubensäure³.

Chitose, $(\text{HO})\text{CH}_2\cdot\text{CH}-\text{O}-\text{CH}\cdot\text{CHO}$, geht in $(\text{HO})\text{CH}_2\cdot\text{C}-\text{O}-\text{C}\cdot\text{COOH}$,



Oxymethylbrenzschleimsäure über⁴.

2. Pyronderivate.

Mekonsäure (Oxypyrondicarbonsäure), $\text{CO}\begin{array}{c} \diagup \text{C}(\text{OH}) \diagdown \\ \diagdown \text{CH} \diagup \end{array} \begin{array}{c} \diagup \text{C} \diagdown \\ \diagdown \text{C} \diagup \end{array} \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \text{O} \\ \text{COOH} \end{array}$, Komensäure

(Oxypyronmonocarbonsäure) und Bromkomensäure werden verbrannt⁵.

3. Piperidin- und Pyridinderivate.

Piperidin, $\text{CH}_2\langle\begin{array}{c} \text{CH}_2\cdot\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\cdot\text{CH}_2 \end{array}\rangle\text{NH}$, verhält sich ähnlich wie die aliphatischen Amine und wird größtenteils unverändert ausgeschieden. α -*Methylpiperidin* (Pipicolin) wird zu α -Piperidincarbonsäure oxydiert⁶. Entsprechend wird auch *Piperazin* unverändert ausgeschieden⁷, ebenso Tetramethylpyrrolincarbonsäureamid und sein Reduktionsprodukt (HILDEBRANDT⁸).

Pyridin wird zu Methylpyridylammoniumhydroxyd methyliert (s. unten S. 1045). Methylpyridin (*Picolin*) wird zur Carbonsäure oxydiert und mit Glykokoll gepaart⁹. *Nicotinsäure* liefert durch Methylierung das Betain Trigonellin (s. unten S. 1045). Trigonellin wird unverändert ausgeschieden¹⁰. *Komenaminsäure* (Dioxy-picolinsäure) wird im Gegensatz zu Komensäure größtenteils unverändert ausgeschieden (TUSCHNOW-PHILIPPOFF⁵).

4. Chinolinderivate.

Chinolin (I) wird zum überwiegenden Teil nach im Organismus zu 5,6-Dioxychinolin (II) und 5,6-Chinolinchinon (III) oxydiert¹¹. Daneben entstehen ge-

¹ JAFFE u. COHN: Ber. dtsh. chem. Ges. **20**, 2311 (1887); **21**, 3458 (1888). -- COHN: Hoppe-Seylers Z. **17**, 281 (1893).

² SASAKI: Biochem. Z. **25**, 275 (1910). -- FRIEDMANN: Biochem. Z. **35**, 40 (1911).

³ FLATOW: Hoppe-Seylers Z. **64**, 367 (1910).

⁴ SUZUKI: J. of biol. Chem. **38**, 1 (1919).

⁵ LAUTENSCHLAGER: Biochem. Z. **96**, 73 (1919). -- TUSCHNOW-PHILIPPOFF: Arch. f. exper. Path. **51**, 183 (1904).

⁶ HILDEBRANDT: Arch. f. exper. Path. **44**, 278 (1900) -- Hoppe-Seylers Z. **43**, 249 (1904).

⁷ SCHMID u. WICHMANN: Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 3237 (1891).

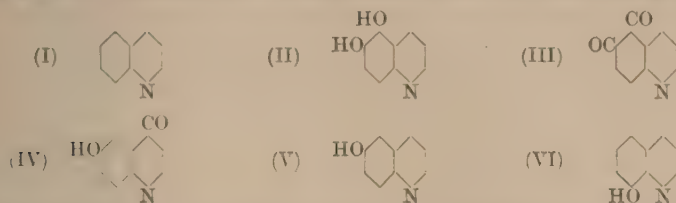
⁸ HILDEBRANDT: Arch. f. exper. Path. **44**, 315 (1900).

⁹ COHN: Hoppe-Seylers Z. **18**, 112 (1894).

¹⁰ ACKERMANN: Z. Biol. **59**, 17 (1912).

¹¹ FÜHNER: Arch. f. exper. Path. **55**, 27 (1906).

ringe Mengen eines Dioxychinolins, das als p-Oxy- γ -chinolon (IV) aufgefaßt wird, ferner p-Oxychinolin (V) und o-Oxychinolin (VI)¹. Beide Ringe des Chinolins werden also im Organismus an verschiedenen Stellen oxydativ angegriffen. Ein



als weiteres Nebenprodukt entstehender roter Farbstoff² ist in seiner Konstitution unbekannt. Nach der Verfütterung von Chinolin fanden SHERWIN und Mitarbeiter auch ein Pyridinderivat im Harn, das mithin durch oxydativen Abbau des Benzolrings entsteht³.

o-Oxychinolin wird nicht weiter oxydiert, obwohl in vitro leicht oxydabel. Es wird mit Glycuronsäure gepaart ausgeschieden⁴.

o-Methylchinolin, p-Methylchinolin und Chinaldin werden fast völlig verbrannt, von p-Methylchinolin ein kleiner Rest zu Carbonsäure oxydiert⁵. Die Methylierung im Kern scheint also auch hier den weiteren Abbau im Organismus zu erleichtern (vgl. S. 1024). SHERWIN und Mitarbeiter beobachteten nach Verfütterung von Chinaldin auch einen oxydativen Abbau des Pyridinrings unter Bildung von Acetylaminobenzoesäure³.

α -Chinolincarbonsäure wird unverändert ausgeschieden⁶, ebenso o-Oxychinolincarbonsäure⁷. Kynurensäure (β -Oxychinolin- α -carbonsäure) dagegen wird beim Menschen, per os gegeben, größtenteils verbrannt⁸, nach subcutaner Injektion aber und beim Kynurensäure ausscheidenden Hund unverändert aus-

geschieden. Atophan (Phenylcinchoninsäure), c1ccc2c(c1)cnc2C(=O)O, geht im Organismus zum Teil in c1ccc2c(c1)cnc2C(=O)O · C₆H₅, 8-Oxyatophan über; daneben entsteht eine Oxypyridin-

carbonsäure⁹, ferner Oxychinolin¹. Methyloxytetrahydrochinolincarbonsäure liefert zum Teil Methyldioxychinolincarbonsäure, wird also dehydriert und oxydiert (KROLIKOWSKI und NENKI⁷).

Acridin geht in Oxyacridon über¹⁰.

5. Indolderivate.

Indol, c1ccc2c(c1)c[nH]2, wird zu Indoxyl oxydiert, c1ccc2c(c1)c[nH]2C(=O)O, und mit Schwefelsäure gepaart ausgeschieden, entsprechend dem Verhalten von Benzol und Phenol.

¹ SCHEUNEMANN: Arch. f. exper. Path. **100**, 51 (1923).

² BRIEGER: Z. klin. Med. **4**, 296 (1882).

³ NOVELLO, HARROW u. SHERWIN: J. of biol. Chem. **67**, LIV (1926).

⁴ BRAHM: Hoppe-Seylers Z. **28**, 439 (1899). — ROST: Arb. ksl. Gesdhamt **15**, 288 (1899).

⁵ COHN: Hoppe-Seylers Z. **20**, 210 (1895).

⁶ ELLINGER u. MATSUOKA: Hoppe-Seylers Z. **109**, 259 (1920).

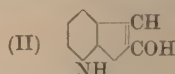
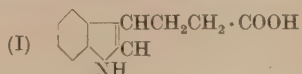
⁷ KROLIKOWSKI u. NENKI: Mh. Chem. **9**, 208 (1888).

⁸ SOLOMON: Hoppe-Seylers Z. **23**, 497 (1897). — HAUSSER: Arch. f. exper. Path. **36**, I.

⁹ DOHRN: Biochem. Z. **43**, 240 (1912). — Z. klin. Med. **74**, 462 (1912).

¹⁰ FÜHNER: Arch. f. exper. Path. **51**, 391 (1904).

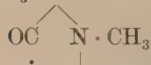
Ebenso liefert Methylindol (Skatol) Skatoxylschwefelsäure¹. *Indolcarbonsäure* wird nur gepaart (WARD²). Auch Indolderivate mit aliphatischen Seitenketten verhalten sich, soweit bekannt, weitgehend analog den entsprechenden Benzolderivaten. *Indoläthylalkohol* und *Indoläthylamin* liefern Indolessigsäure, die als Indolacetsäure im Harn erscheint³. Dagegen geht *Indolpropionsäure* (I),



nach WARD der Hauptsache nach in ein Derivat des α -Oxindols (II) über. Dabei ist allerdings zu bemerken, daß WARD seine Umwandlungsprodukte nicht isoliert, sondern mittels Absorptionsspektren nachgewiesen hat. α -Methyltryptophan wird größtenteils verbrannt, ein kleiner Teil unverändert ausgeschieden^{4,5}. Sein Verhalten entspricht mithin dem des Tryptophans bzw. des Methylphenylalanins (s. S. 1024).

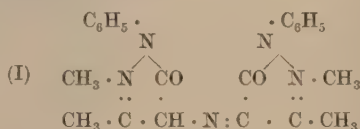
6. Pyrazolonderivate.

Antipyrin geht beim Hund zum Teil in eine Oxyantipyringlykuronsäure, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{N}$



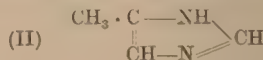
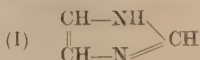
$\text{HC} : \text{C} \cdot \text{CH}_2\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_9\text{O}_6$, über unter teilweiser Oxydation einer CH_3 -Gruppe⁶. Beim Menschen dagegen wird es überwiegend unverändert ausgeschieden; nur in geringer Menge erfolgt Paarung mit Schwefelsäure⁷.

Pyramidon wird entmethyliert. Im Harn wird im wesentlichen Antipyrilharnstoff gefunden, daneben ein Farbstoff, Rubazonsäure⁸ (I). Beide Abbauprodukte dürften aus dem im Organismus intermediär entstehenden 4-Aminoantipyrin sekundär gebildet werden.



7. Imidazolderivate.

Imidazol (I) selbst wird nach den Befunden von SHERWIN und Mitarbeitern völlig abgebaut⁹ unter Bildung von Allantoin und Harnsäure. Nach LEITER¹⁰ dagegen wird es fast quantitativ unverändert im Harn wiedergefunden.



¹ BAUMANN u. BRIEGER: Hoppe-Seylers Z. **3**, 254 (1879); **4**, 414 (1880).

² WARD, F. W.: Biochem. J. **17**, 907 (1923).

³ EWINS u. LAIDLAW: Biochem. J. **7**, 18 (1913). — GUGGENHEIM u. LÖFFLER: Biochem. Z. **72**, 325. (1916)

⁴ ELLINGER u. MATSUOKA, Hoppe-Seylers Z. **91**, 45 (1914).

⁵ BARGER u. EWINS: Biochem. J. **11**, 58 (1917).

⁶ LAWROW: Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, 2344 (1900). — Hoppe-Seylers Z. **32**, 111 (1901).

⁷ JONESCU: Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **16**, 133.

⁸ JAFFE: Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 2739 (1901); **35**, 2891 (1902).

⁹ SHERWIN und Mitarbeiter: Zitiert auf S. 1031.

¹⁰ LEITER: J. of biol. Chem. **64**, 125 (1925).

Methylimidazol (II) ist ziemlich giftig. Es wird zu wesentlichen Anteilen unverändert im Harn ausgeschieden¹.



Urocaninsäure (III), Imidazolacrylsäure, ebenso wie die entsprechende gesättigte Säure, *Imidazolpropionsäure* werden nach KONISHI² zum größten Teil verbrannt, ohne faßbare Umwandlungsprodukte zu liefern. Sie zeigen damit ihre nahe Verwandtschaft zu dem normalen Eiweißspaltprodukt, dem Histidin, dessen Verbrennbarkeit im Organismus noch vollständiger ist. Ebenso werden *Imidazolbrenztraubensäure* und *Imidazolmilchsäure* völlig verwertet; beide können dementsprechend auch nach den Befunden von HARROW und SHERWIN³ in der Nahrung fehlendes Histidin ersetzen. l-Histidin kann im Organismus des Hundes in Urocaninsäure übergehen (KONISHI²).

8. Alkaloide.

Über das Verhalten der Alkaloide im intermediären Stoffwechsel ist wenig bekannt. Zahlreiche Arbeiten beschäftigen sich mit der Ausscheidungsgeschwindigkeit und dem Ausscheidungsort der Alkaloide. Bei der in der Regel erheblichen Giftigkeit und den geringen in Betracht kommenden Mengen mußte man sich meistens mit einem qualitativen oder quantitativen (oft biologischen) Nachweis des unveränderten Alkaloids begnügen und selten nur konnte man an die Isolierung eines Umwandlungsproduktes denken. Die Methode von REINWEIN⁴, ein mit einer mehr als eben tödlichen Dose eines Alkaloids vergiftetes Tier längere Zeit durch künstliche Atmung am Leben zu halten, um eine Isolierung aus dem Harn zu ermöglichen, ist selten versucht worden.

Ebenso wie Ammoniumbasen (s. oben) wird auch *Curarin* größtenteils unverändert ausgeschieden. Wie *Muscarin* ist auch *Physostigmin* in wirksamer Form im Harn nachweisbar. Die Ausscheidung des *Nicotins* im Harn verfolgte neuerdings NOETHER⁵.

Atropin wird im Blutserum durch *Esterspaltung* zu erheblichen Anteilen zerstört⁶, trotzdem wird es nach WIECHOWSKI von Kaninchen und Hunden zu etwa 33% im Harn in wirksamer Form ausgeschieden⁶, ähnlich *Scopolamin*. *Cocain* wird vor allem bei Katzen und Hunden größtenteils zerstört und nur zu einem sehr geringen Teil (ca. 5%) im Harn wiedergefunden. Auch *Ekgonin* und *Tropin* sind im Harn nicht in nachweisbarer Menge vorhanden⁷. Im Gegensatz zu diesen Befunden fand indessen RIFATWACHDANI⁸ beim Kaninchen *Cocain* und *Ekgonin* zum großen Teil unangegriffen im Harn. Von den stereoisomeren *Cocainen* zeigte GOTTLIEB⁹, daß d-Cocain leichter zerstört wird als l-Cocain.

Chinin wird nach den Untersuchungen von MERKEL¹⁰ größtenteils zerstört, zum geringeren Teil wahrscheinlich in Form einer methylierten Base ausgeschieden. Indessen fand KATZ¹¹ auch zu einem wesentlichen Teil unveränderte Aus-

¹ LEITER: Zitiert auf S. 1032.

² KONISHI: Hoppe-Seylers Z. **143**, 181, 189, 196 (1925).

³ HARROW u. SHERWIN: J. of biol. Chem. **70**, 683 (1926).

⁴ REINWEIN: Arch. f. exper. Path. **100**, 254 (1923).

⁵ NOETHER: Arch. f. exper. Path. **98**, 370 (1923).

⁶ HESSE: Arch. f. exper. Path. **98**, 238 (1923). LA BARRE: J. Pharm. a. exp. Therap. **26**, 259 (1926).

⁷ WIECHOWSKI: Arch. f. exper. Path. **46**, 155 (1901).

⁸ RIFATWACHDANI: Biochem. Z. **54**, 83 (1913).

⁹ GOTTLIEB: Hoppe-Seylers Z. **130**, 374 (1923).

¹⁰ MERKEL: Arch. f. exper. Path. **47**, 165 (1902).

¹¹ KATZ: Biochem. Z. **36**, 144 (1911).

scheidung des Chinins in Harn und Darm; beim Menschen mehr als beim Hund. HILDEBRANDT fand nach Fütterung von Chinin und *Cinchonin* Glykuronsäureverbindungen im Harn. Nach Untersuchungen von NIERENSTEIN¹ wird Chinin normalerweise im Organismus nur an der Vinylgruppe oxydiert. Nur zu einem sehr geringen Anteil wird der Chinolinkern von dem hydrierten Ringsystem abgespalten unter Bildung einer Chinolinkarbonsäure, „Haemochinsäure“. In einzelnen Fällen überwiegt nach längerem Chiningebrauch diese Art der Spaltung und wird durch die Eigenschaften der Haemochinsäure als Blutgift zur Ursache des Schwarzwasserfiebers. Es liegt hier also eine ähnliche Giftbildung durch den Organismus selbst vor, wie sie LIPSCHITZ beim Dinitrobenzol feststellte. *Cinchoninon* wird zu Cinchonin reduziert und gepaart². *Chinidin* und *Cinchonidin* werden langsam unverändert ausgeschieden.

Hydrastisalkaloide werden ähnlich *Morphin* in den Darm ausgeschieden. Umwandlungsprodukte kommen im Harn in geringer Menge vor, gepaart mit Schwefelsäure und Glykuronsäure. Dieselben sind jedoch bis jetzt nicht definiert. *Codein* erscheint demgegenüber größtenteils unverändert im Harn. Auch *Strychnin* wird unverändert im Harn ausgeschieden.

IV. Synthesen im tierischen Organismus.

Durch die synthetischen Prozesse, denen körperfremde Substanzen im intermediären Stoffwechsel unterworfen werden, werden für den Organismus im wesentlichen zwei Vorteile erreicht: Entgiftung und erleichterte Ausscheidung. BERZELLER hat beobachtet³, daß stark oberflächenaktive Stoffe durch die Paarungen, die sie eingehen, in Substanzen mit geringer Oberflächenaktivität übergeführt werden. Diesen Befunden kann indessen keine allzu große Bedeutung beigemessen werden, jedenfalls können sie nicht verallgemeinert werden: ROSE und SHERWIN⁴ verglichen eine größere Reihe verfütterter Substanzen mit ihren Umwandlungsprodukten und fanden die Oberflächenaktivität der Substanzen bald in der einen, bald in der andern Richtung verändert, häufig auch unverändert. Eine allgemeinere Gültigkeit scheint den Befunden von SCHÜLLER⁵ zuzukommen, daß durch die Paarungen die Lipidlöslichkeit der Substanzen im Verhältnis zu ihrer Wasserlöslichkeit herabgesetzt wird. Diese Veränderung wie die Verminderung der Oberflächenaktivität bedeutet Entgiftung. Die mit den Paarungen verbundene Vermehrung der Wasserlöslichkeit und der Fähigkeit zur Salzbildung führen zu harnfähigen Substanzen, die leichter durch die Nieren eliminiert werden können.

Nicht alle Paarungen erfolgen mit den eingeführten Substanzen selbst, sondern vielfach gehen der Paarung oxydative oder reduktive Veränderungen voraus, durch die oft erst die Bindung des vom Organismus gelieferten Paarlings ermöglicht wird.

Die wichtigsten Synthesen erfolgen im Organismus mit Schwefelsäure, Glykuronsäure und mit Aminosäuren, oft bei einer Substanz gleichzeitig nebeneinander, während in andern Fällen bei der einen Tierart die eine, bei der andern die andere Synthese überwiegt oder ausschließlich bevorzugt wird. Oft wird auch das relative Verwalten der einen oder anderen Synthese durch das zur Verfügung stehende Material bestimmt.

¹ NIERENSTEIN: Brit. med. J. **1928**, II, 223. — War Office Observations on Malaria **1919**, 68. — J. Army med. Corps **1918**, 220. Zit. nach Zitat 1.

² HILDEBRANDT: Arch. f. exper. Path. **59**, 127 (1908).

³ BERZELLER: Biochem. Z. **84**, 75 (1917).

⁴ ROSE u. SHERWIN: J. of biol. Chem. **68**, 565 (1926).

⁵ SCHÜLLER: Arch. f. exper. Path. **106**, 265 (1925).

1. Glykuronsäure.

Die Glykuronsäure kann von der Glykose abgeleitet werden durch Oxydation der CH_2OH -Gruppe zu Carboxyl. Die Aldehydgruppe vermittelt die Bindung mit dem körperfremden Paarling. Die überwiegende Mehrzahl der Glykuronsäureverbindungen ist nach dem Prinzip der β -Glykoside gebaut, wie NEUBERG und NEIMANN¹ auch durch die Synthese gezeigt haben. Die Glykuronsäure entstammt der Glykose des Organismus. Dementsprechend hängt diese Paarung im Organismus merklich von dem Glykogenvorrat und der Kohlehydratnahrung ab, tritt nach P. MAYER² bei glykogenarmen und kohlehydratfrei ernährten Tieren stark zurück. Entsprechend fand auch WIDMARK³ bei kohlehydratarmer Ernährung und Benzoessäurefütterung am Menschen einen starken Rückgang der gebundenen Benzoessäure unter Zunahme der freien. Er führt das zwar auf einen Rückgang der Glykokollpaarung zurück, hat aber nur die Benzoessäure im Harn vor und nach der Hydrolyse bestimmt. Es dürfte sich also doch wahrscheinlicher auch bei WIDMARK um eine Verminderung der Glykuronsäurebildung handeln, zumal nach QUICK⁴ vom Menschen viel Benzoylglykuronsäure gebildet wird und diese Glykuronsäurebildung durch Kohlehydratnahrung wesentlich unterstützt wird⁵. Diese Feststellung gilt indessen nicht allgemein, denn nach THIERFELDER wird beim Kaninchen aus Chloralhydrat im Hunger dieselbe Menge Urochloralsäure gebildet wie bei kohlehydratreicher Ernährung.

Da die Glykuronsäure nach BIBERFELD im Organismus nicht oder nur schwer verbrannt wird⁶, ist nicht anzunehmen, daß sie ein intermediäres Stoffwechselprodukt ist, also primär entsteht. Es ist viel wahrscheinlicher, daß sich zunächst die Glykoside der fremden Paarlinge bilden, die dann zu Glykuronsäureverbindungen oxydiert werden (SUNDWIK⁷, E. FISCHER und PILOTY⁸). Um diese Annahme experimentell zu prüfen, hat HÄMÄLÄINEN eine Reihe von β -Glykosiden von Terpenalkoholen synthetisch dargestellt⁹. Solche Glykoside sollen *direkt* in Glykuronsäureverbindungen übergehen können, denn nach subcutaner Injektion derselben fand HÄMÄLÄINEN im Blut neben unverändertem Glykosid die Glykuronsäureverbindung, aber keinen freien Terpenalkohol¹⁰. Bei der Durchströmung des Pfortaderkreislafs mit γ -Santenol und Glykose endlich fand sich im Blut eine allerdings nicht krystallisierende Substanz, die HÄMÄLÄINEN für Santenolglykosid und damit für das gesuchte Zwischenprodukt anspricht. Ist dieser Befund richtig, dann wäre damit die Annahme von SUNDWIK, E. FISCHER und PILOTY bewiesen. Der Befund, daß Chloralose nicht in Urochloralsäure übergeht, sondern eine Chloraloseglykuronsäure liefert (TIFFENEAU¹¹), spricht weder für noch gegen diese Annahme.

Während in der Nahrung und in den Depots reichlich vorhandenes Kohlehydrat die Glykuronsäurebildung begünstigt, ist dieser Vorgang vom Zuckerabbauvermögen des Organismus unabhängig. Der pankreasdiabetische Hund bildet dieselben Mengen Glykuronsäure wie der normale (QUICK¹²). Dement-

¹ NEUBERG u. NEIMANN: Hoppe-Seylers Z. **44**, 114 (1905).

² MAYER, P.: 19. Kongreß für inn. Med. 1901, 393.

³ WIDMARK: Biochem. Z. **179**, 272 (1926).

⁴ QUICK: J. of biol. Chem. **67**, 477 (1926).

⁵ QUICK: J. of biol. Chem. **70**, 397 (1926).

⁶ BIBERFELD: Biochem. Z. **65**, 479 (1914).

⁷ SUNDWIK: Ber. dtsh. chem. Ges. **19**, Ref. 762 (1886).

⁸ FISCHER, E. u. PILOTY: Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 521 (1891).

⁹ HÄMÄLÄINEN: Biochem. Z. **49**, 398; **50**, 209 (1913); **61**, 1 (1914).

¹⁰ HÄMÄLÄINEN: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **30**, 187, 196 (1913).

¹¹ TIFFENEAU: C. r. Acad. Sci. **160**, 38 (1915).

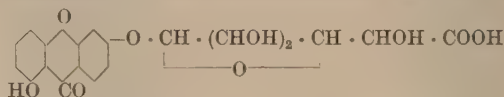
¹² QUICK: J. of biol. Chem. **70**, 59 (1926).

sprechend ist auch nach HÜRTHE¹ die Insulinwirkung ohne Einfluß auf die Glykuronsäurebildung. Gegenteilige Befunde von FRIEDEMANN und KOECHIG² am Kaninchen dürften wohl auf Versuchsbedingungen, vielleicht auf die Dosierung des Insulins, zurückzuführen sein.

Die Glykosidglykuronsäuren werden vom Kaninchen in größerem Umfange gebildet als vom Hund, der andere Paarungen stärker bevorzugt. Vor allem tertiäre Alkohole der Fettreihe werden wohl vom Kaninchen, nicht aber vom Hund mit Glykuronsäure gepaart; der Hund scheidet die Hauptmenge mit der Atmung aus (POHL³).

Als Glykosidglykuronsäuren erscheinen im Harn: aliphatische und aromatische Alkohole, von ersteren hauptsächlich die sekundären und tertiären, Phenole, Halogen- und Nitrophenole, Halogenalkohole und Aminophenole; ferner Kohlenwasserstoffe nach der Oxydation zu Alkoholen oder Phenolen, Halogenderivate der Kohlenwasserstoffe nach Oxydation zu Halogenalkoholen bzw. Halogenphenolen; Ketone und Aldehyde und deren Halogenderivate nach der Reduktion zu den entsprechenden Alkoholen; Nitro- und Aminoderivate der Kohlenwasserstoffe nach dem Übergang in Nitro- oder Aminophenole. Eine große und vielseitige Reihe von körperfremden Substanzen kann also das Auftreten der Glykuronsäurereaktionen im Harn bewirken.

Die wichtigsten dieser Verbindungen sind die von MERING entdeckte *Urochloralsäure*, die Verbindung von Trichloräthylalkohol mit Glykuronsäure, die nach Chloralfütterung im Harn erscheint (vgl. o.⁴), und die von SCHMIEDEBERG und H. H. MEYER⁵ entdeckte Camphoglykuronsäure, die nach Campherfütterung ausgeschiedene Verbindung von Glykuronsäure mit Oxycampher. Ähnliche Verbindungen liefern homologe Halogenaldehyde und Ketone bzw. Alkohole, sowie zahlreiche Terpene und Campherarten. So wurde von ENDOH⁶ nach Verfütterung von Tribromäthylalkohol aus dem Harn Urobromalsäure rein dargestellt. Nach Verfütterung von Thymol konnte TAKAO⁷ Thymoglykuronsäure aus dem Harn isolieren. Eine sehr große Zahl von Glykuronsäureverbindungen ist nur durch Reaktionen im Harn nachgewiesen, nicht isoliert worden. — Eine interessante Glykuronsäureverbindung ist die *Euxanthinsäure*, der Hauptbestandteil einer indischen Malerfarbe, die aus dem Harn mit Mangoblätter gefütterter Rinder gewonnen wird (WIECHOWSKI⁸). Sie ist die Glykuronsäureverbindung des Euxanthon und entsteht im Organismus auch nach Verfütterung von Euxanthon (KOSTANECKI⁹). Ihre Konstitutionsformel ist von F. MEYER¹⁰ berichtet.



Ihrer Säureeigenschaft entsprechend werden die Glykuronsäureverbindungen als Metallsalze isoliert. Bei der Spaltung mit Säuren erhält man in der Regel neben Glykuronsäure aus der glykosidischen Bindung den Alkohol bzw. das Phenol. Manchmal aber findet mit der Spaltung gleichzeitig eine Dehydratation statt, und man erhält aus der zweiten Komponente den entsprechenden ungesättigten Kohlenwasserstoff; so liefert Thujonhydratglycuronsäure Cymol (FROMM und HILDEBRANDT¹¹).

Vor allem weniger giftige Substanzen entgehen teilweise der Paarung und werden zum Rest unverändert ausgeschieden. Von Isomeren werden die giftigeren, z. B. von Campher der l-Campher zu größeren Anteilen gepaart. Fertig gebildete Glykuronsäureverbindungen gehen nach der Verfütterung unverändert in den Harn über, auch bei Tieren, die dieselbe Verbindung nicht selbst bilden (POHL³).

¹ HÜRTHE: Z. exper. Med. **47**, 141 (1925).

² FRIEDEMANN u. KOECHIG: Ber. Physiol. **36**, 480 (1926).

³ POHL: Arch. f. exper. Path. **1908**, Suppl. 427

⁴ MERING u. Mitarbeiter: Zitiert auf S. 1007.

⁵ SCHMIEDEBERG u. H. H. MEYER: Hoppe-Seylers Z. **3**, 422 (1879).

⁶ ENDOH: Biochem. Z. **152**, 276 (1924). — NORD: Beitr. Physiol. **2**, 310 (1924).

⁷ TAKAO: Hoppe-Seylers Z. **131**, 304 (1923).

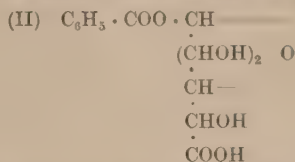
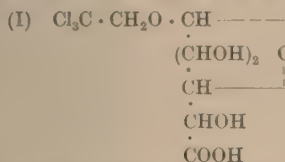
⁸ WIECHOWSKI: Arch. f. exper. Path. **91**, 462 (1923). — Apoth.-Ztg. **1908**, 438.

⁹ KOSTANECKI: Ber. deutsch. chem. Ges. **19**, 2918 (1886).

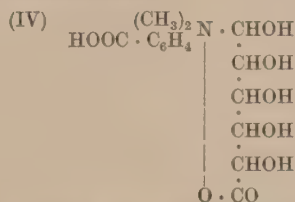
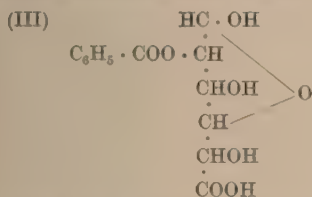
¹⁰ MEYER, F.: Arch. f. exper. Path. **101**, 383 (1924).

¹¹ FROMM u. HILDEBRANDT: Hoppe-Seylers Z. **33**, 594 (1903).

Im Gegensatz zu der glykosidischen Bindung der Alkohole mit Glykuronsäure (Urochloralsäure I) werden Säuren esterartig gebunden (Benzoylglykuronsäure II). Solche *Esterglykuronsäuren* liefern Benzoesäure¹ und Dimethylaminobenzoessäure². Nach den Untersuchungen von QUICK³ wird beim Hund und beim



Menschen der größere Teil der verfütterten Benzoesäure als Benzoe- oder Benzoylglykuronsäure ausgeschieden, nur 25–40% als Hippursäure. Vor allem bei der Verfütterung größerer Mengen Benzoesäure überwiegt die Ausscheidung als Glykuronsäureverbindung bei weitem. QUICK hat die Benzoylglykuronsäure über das Bleisalz aus Hundeharn krystallisiert erhalten⁴. Die Säure selbst hat viel stärker saure Eigenschaften als die Glykosidglykuronsäuren und wird wesentlich leichter durch Alkali gespalten als diese. Sie reduziert FEHLINGSche Lösung direkt, ohne vorherige Hydrolyse, während die Glykosidsäuren erst nach der Hydrolyse reduzieren. Endlich liefert sie ein Anhydrid. Auf Grund dieser Eigenschaften stellt QUICK für die Benzoylglykuronsäure die Formel (III) auf, mit freier Aldehydgruppe und Benzoyl an einer Alkoholgruppe.



Bietet eine Substanz die Möglichkeit der Bildung einer Esterglykuronsäure sowohl als einer Glykosidglykuronsäure, dann scheint die Glykosidbildung bevorzugt zu werden. Das zeigt das Beispiel des *Vanillins*, das zum Teil als Glykurovanillinsäure ausgeschieden wird, die entsprechend einer Phenolglykuronsäure gebaut ist (KOTAKE⁵).

Auch eine dritte Art der Glykuronsäurebindung ist möglich: Nach den Befunden von HILDEBRANDT⁶ dürfte die Dimethylaminobenzoessäure die Glykuronsäure am 5-wertigen Stickstoff binden; die genaue Konstitution dieser Verbindung ist noch nicht aufgeklärt. Man kann sich dieselbe etwa entsprechend Formel (IV) vorstellen. Dieselbe Art der Bindung ist auch bei der Bromtoluidinglykuronsäure anzunehmen⁷. Auch die gepaarten Glykuronsäuren der letzteren Art reduzieren FEHLINGSche Lösung direkt. In beiden Fällen scheint aber noch nicht genügend geklärt, inwieweit dieses Verhalten der Esterglykuronsäuren durch eine sehr leichte hydrolytische Spaltbarkeit oder durch die Art der molekularen Konstitution direkt bedingt ist.

¹ SIEBERT: Diss. Königsberg 1901.

² JAFFE: Hoppe-Seylers Z. **43**, 374 (1905).

³ QUICK: J. of biol. Chem. **67**, 477 (1926).

⁴ QUICK: J. of biol. Chem. **69**, 549 (1926).

⁵ KOTAKE: Hoppe-Seylers Z. **45**, 320 (1905).

⁶ HILDEBRANDT: Hofmeisters Beitr. **7**, 433 (1906).

⁷ HILDEBRANDT: Arch. f. exper. Path. **65**, 59 (1911).

Es werden auch Doppelsalze gepaarter Glykuronsäuren mit den entsprechenden gepaarten Schwefelsäuren beobachtet (NEUBERG und KRETSCHMER¹), KOSSEL²).

2. Ätherschwefelsäuren.

Die Ausscheidung der Phenole als Ätherschwefelsäuren wurde von BAUMANN und HERTER³ entdeckt. Die Bedeutung dieser Kuppelung liegt in der physiologischen Entgiftung dieser regelmäßig in den Stoffwechsel gelangenden Produkte der Darmfäulnis. Die Schwefelsäurepaarung erfolgt soweit der verfügbare Schwefel reicht; der Rest wird als Glykuronsäureverbindungen oder frei ausgeschieden. Das Auftreten freier Phenole neben Äthersulfat in der Zirkulation ist ein Kennzeichen für das Eintreten toxischer Wirkungen (HAAS und SCHLESINGER⁴).

Die Bildung der Ätherschwefelsäuren erfolgt im Organstoffwechsel, besonders in der Leber (EMBDEN und GLÄSSNER⁵, LADE⁶, PELKAN und WHIPPLE⁷). Von MITSUBA⁸ wird ein wesentlicher Teil dieser und anderer Paarungen in die Milz verlegt.

Die Bildung der Ätherschwefelsäuren erfolgt auf Kosten der freien Schwefelsäure im Harn, doch sind zugleich verfütterte Sulfate nicht imstande vor der Phenolvergiftung zu schützen oder die Bildung der Ätherschwefelsäuren zu vermehren, wohl aber Sulfite (TAUBER⁹) und Cystin, sowie kolloidaler Schwefel (SATO¹⁰, ROHDE¹¹). Man könnte daraus den Schluß ziehen, daß die Paarung nicht primär mit Schwefelsäure erfolgt, sondern mit einer niedrigeren Oxydationsstufe des Schwefels. Für diese Annahme sprechen auch Versuche von SHIPLE, MULDOON und SHERWIN¹²): Die Ätherschwefelsäurebildung aus einer gegebenen Menge Phenol wird durch Cystinbefütterung vermehrt, während die Ätherschwefelsäurebildung aus Bromphenol durch Cystinfütterung sinkt, zugunsten vermehrter Ausscheidung von Neutralschwefel im Harn (Mercaptursäuren). Cystin kann also den Schwefel für die Bildung von Ätherschwefelsäuren ebenso wie für die Bildung der Mercaptursäuren liefern.

Ein endgültiger Beweis für die ausschließliche Bildung der Ätherschwefelsäuren aus Paarungsprodukten mit niederen Oxydationsstufen des Schwefels ist indessen bis jetzt noch nicht erbracht. Dementsprechend fand neuerdings auch wieder HELE¹³, daß bei geeigneter Wahl des verfütterten Phenols (Guajakol) auch Sulfate und Bisulfit die Bildung der Ätherschwefelsäuren erheblich vermehren können.

Mit Schwefelsäure gepaart werden in erster Linie Phenol, Kresole, Dioxybenzole, Indoxyl, Skatoxyl und deren Derivate. Daß die Schwefelsäurepaarung mit abnehmender Giftigkeit auch in abnehmendem Maße erfolgt, zeigt am instruktivsten die Beobachtung von LIKHATSCHEFF¹⁴, daß die ungiftige Homogentisinäure, $C_6H_3(OH)_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$, vom Alkaptonuriker dauernd ungepaart ausgeschieden wird, während die giftigere Gentisinäure, $C_6H_3(OH)_2 \cdot COOH$, mit Schwefelsäure gepaart wird. Ähnlich werden auch andere

¹ NEUBERG u. KRETSCHMER: Biochem. Z. **36**, 15 (1911).

² KOSSEL: Hoppe-Seylers Z. **7**, 292 (1883).

³ BAUMANN u. HERTER: Hoppe-Seylers Z. **1**, 244 (1877).

⁴ HAAS u. SCHLESINGER: Arch. f. exper. Path. **104**, 56 (1924).

⁵ EMBDEN u. GLÄSSNER: Hofmeisters Beitr. **1**, 310 (1902).

⁶ LADE: Hoppe-Seylers Z. **79**, 327 (1912).

⁷ PELKAN u. WHIPPLE: J. of biol. Chem. **50**, 499, 513 (1922).

⁸ MITSUBA: Hoppe-Seylers Z. **164**, 236 (1927).

⁹ TAUBER: Arch. f. exper. Path. **36**, 197 (1895).

¹⁰ SATO: Hoppe-Seylers Z. **63**, 378 (1909).

¹¹ ROHDE: Hoppe-Seylers Z. **124**, 15 (1923).

¹² SHIPLE; MULDOON u. SHERWIN: J. of biol. Chem. **60**, 59 (1924).

¹³ HELE: Biochem. J. **18**, 110 (1924). ¹⁴ LIKHATSCHEFF: Zitiert auf S. 1021.

Phenolcarbonsäuren und Phenoläthylcarbonsäuren wie Protocatechusäure, Vanillinsäure, Isovanillinsäure, Veratrinsäure, Salicylsäure, Oxybenzoesäuren, nur teilweise gepaart, ein mehr oder weniger reichlicher Anteil ungepaart ausgeschieden. Salicylsäure wird nur zum geringsten Teil gepaart¹, Gallussäure und Tannin völlig ungepaart ausgeschieden. Dagegen erfolgt sofort wieder Paarung, wenn durch Veresterung der Carboxylgruppe oder Überführung in das Amid die relative Lipidlöslichkeit gesteigert wird, wie aus den Befunden von BAUMANN und HERTER² für Gaultheriöl und Salicylamid hervorgeht. Analoge Verhältnisse fand STICK³ für Anilindimethylsalicylsäure, die gepaart, und α -Oxyvitaminsäure, die ungepaart im Harn erscheint. Oxychinoline werden teils mit Schwefelsäure, teils mit Glycuronsäure gepaart⁴, ebenso Oxythionaphthen⁵.

3. Aminosäurepaarung.

Aromatische Carbonsäuren werden im Organismus, sofern sie nicht wegen ihrer Löslichkeitseigenschaften und Ungiftigkeit als solche ausgeschieden werden können, am ausgiebigsten mit Aminosäuren gepaart. Am häufigsten wird dazu Glykokoll verwendet, doch dient auch Glutamin gelegentlich zu diesem Entgiftungsprozeß. Verschiedene Tierarten bevorzugen hierbei verschiedene Aminosäuren; man beobachtet indessen nicht selten auch individuelle Unterschiede. Vögel paaren aromatische Carbonsäuren mit Ornithin. Schließlich bedeutet auch die Mercaptursäurebildung nur einen besonderen Fall einer Aminosäurepaarung.

a) Glykokoll.

Der Entstehungsmechanismus der Glykokollverbindungen wurde eingehend von LUSK und seinen Mitarbeitern untersucht, nachdem schon MAGNUS-LEVI die a priori denkbare Möglichkeit der Entstehung der Hippursäure aus den Benzoylverbindungen anderer Aminosäuren ausschließen konnte (vgl. oben S. 1028⁶). Alle derartigen Acylverbindungen werden unverändert ausgeschieden. Auch Phenacetylverbindungen anderer Aminosäuren gehen im Organismus nach SHIPLE und SHERWIN⁷ nicht in Phenacetursäure über. Selbst die als analoge Verbindungen der Carbaminsäure aufzufassenden Uraminosäuren werden im Organismus nicht mehr verändert (ROHDE⁸). Die Paarung mit Glykokoll ist mithin als ein primärer Vorgang aufzufassen. Wohl kann nach SHIPLE und SHERWIN⁹ bei reichlicher Benzoesäurefütterung ein großer Teil des Harnstickstoffs (37%) als Hippursäurestickstoff ausgeschieden werden, auch ohne daß ein pathologischer Eiweißzerfall eintritt. Auch bei eiweißfreier oder glykokollfreier Kost ist dieser wesentliche Befund von verschiedenen Autoren bestätigt (LEWIS¹⁰, SWANSON¹¹, CSONKA¹²) und für verschiedene Tierarten nachgewiesen. Es ergibt sich daraus aber nur, daß das für die Paarungen erforderliche Glykokoll in reichlicher Menge aus anderem Material vom Tierorganismus gebildet werden muß.

Andererseits ist aber doch die Größe der Hippursäurebildung weitgehend abhängig von der Menge des in der Nahrung gebotenen oder durch den Zerfall von Organeiprotein mobilisierbaren Glykokolls, vor allem bei reichlicher Benzoat-

¹ Zusammenfassung über Salicylsäure vgl. HANZLICK: *Medicine* **5**, 197–373 (1926) (nach Sonderdruck).

² BAUMANN u. HERTER: *Hoppe-Seylers Z.* **1**, 255 (1877).

³ SUCK: *Malys Jb.* **25**, 100 (1895).

⁴ BRAHM: *Hoppe-Seylers Z.* **28**, 439 (1899). — v. FENYVESSY: *Ebenda* **30**, 552 (1900).

⁵ SCHWENK: *Biochem. Z.* **72**, 383 (1916).

⁶ MAGNUS-LEVI: Zitiert auf S. 1028.

⁷ SHIPLE u. SHERWIN: *J. of biol. Chem.* **53**, 463 (1922).

⁸ ROHDE: *J. of biol. Chem.* **36**, 467 (1918).

⁹ SHIPLE u. SHERWIN: *J. amer. chem. Soc.* **44**, 618 (1922).

¹⁰ LEWIS: *J. of biol. Chem.* **17**, 503; **18**, 225 (1914).

¹¹ SWANSON: *J. of biol. Chem.* **62**, 565 (1924).

¹² CSONKA: *J. of biol. Chem.* **60**, 545 (1924).

fütterung (GRIFFITH und LEWIS¹). Besonders bei Glykokollarmer Kost kommt die Hippursäurebildung den gebotenen Benzoatmengen nicht entsprechend nach und es erscheint mehr Glykuronsäureverbindung und freie Benzoesäure im Harn (QUICK²). Änderung des Kostregimes beim Kaninchen von Hafer auf Grünfütter ist zwar nicht geeignet, die Hippursäurebildung zu beeinflussen (GRIFFITH³), doch steigern gleichzeitig gegebene Aminosäuren (Alanin, Glykokoll, Gelatine oder anderes Eiweiß die Hippursäureausscheidung beträchtlich (GRIFFITH⁴). Analoge Verhältnisse bestehen bei der Bildung von Phenacetursäure nach Verfütterung von Phenyllessigsäure (HIJIKATA⁵). Dementsprechend ist die Beifütterung von Glykokoll auch geeignet, die tödlichen Dosen von Zimtsäure, Benzoesäure und Toluol zu erhöhen (UCHIDA⁶).

Der Ort der Hippursäurebildung ist nach den grundlegenden Untersuchungen von BUNGE und SCHMIEDEBERG⁷ die Niere. Durch neuere Arbeiten von SNAPPER und GRÜNBAUM⁸ sowie von VIOLE⁹ wurde in vollem Umfang bestätigt, daß bei der Perfusion der überlebenden Niere vom Hund oder vom Schwein zugesetzte Benzoesäure in Hippursäure übergeführt wird. Nach SNAPPER und GRÜNBAUM kann selbst der oxydative Abbau, z. B. der Phenylpropionsäure, in der überlebenden Niere erfolgen. Allerdings kommt auch in anderen Organen Glykokollpaarung vor, wie sie FRIEDMANN und TACHAU¹⁰ bei der Durchströmung der isolierten Kaninchenleber nachwiesen. WHIPPLE und DELPRAT¹¹ setzen sich für die praktische Bedeutung dieser extrarenalen Bildungsorte ein. Es muß indessen trotzdem festgehalten werden, daß die Hippursäure in erster Linie in der Niere gebildet wird.

Analog der Benzoesäure werden zahlreiche aromatische Carbonsäuren mit Glykokoll gepaart: Alkylbenzoesäuren werden als Alkylhippursäuren, Phenyllessigsäure als Phenylacetyl-glykokoll oder Phenacetursäure, Zimtsäure zum Teil als Cinnamoyl-glykokoll ausgeschieden. Oxybenzoesäuren werden offenbar entsprechend ihrer geringeren Giftigkeit nur zum kleineren Teil gepaart. Besonders bei den Orthoverbindungen tritt die Paarung zurück: Salicylsäure wird fast völlig ungepaart ausgeschieden; o-Nitrobenzoesäure wird nicht gepaart, während m- und p-Nitrobenzoesäure die entsprechenden Nitrohippursäuren liefern. Halogenbenzoesäuren gehen entsprechend in Halogenhippursäuren über, doch werden auch von diesen die o-Verbindungen größtenteils unverändert ausgeschieden. Die Halogenderivate der Phenyllessigsäure gehen in Halogenphenacetursäuren über. Auch Naphthoesäuren werden zum Teil mit Glykokoll gepaart, ebenso heterocyclische Carbonsäuren wie Brenzschleimsäure zu Pyromyursäure, Furfurakrylsäure, Thiophensäure, Nicotinsäure. SHERWIN und seine Mitarbeiter (vgl. Tabelle 1) haben eingehende Untersuchungen darüber angestellt, in welchem Maße unverfütterte körperfremde Carbonsäuren bei verschiedenen Arten gepaart oder unverändert ausgeschieden werden. Die Einzelheiten solcher Forschungen könnten ins Unbegrenzte vermehrt werden, wenn man weitere Substanzen und

¹ GRIFFITH u. LEWIS: J. of biol. Chem. **51**, 697 (1923).

² QUICK: Zitiert auf S. 1035.

³ GRIFFITH: J. of biol. Chem. **64**, 401 (1925).

⁴ GRIFFITH: J. of biol. Chem. **66**, 671, 683 (1925).

⁵ HIJIKATA: J. of biol. Chem. **51**, 141 (1922).

⁶ UCHIDA: Fol. jap. pharmacol. **3**, 16. — Ber. Physiol. **31**, 900 (1926).

⁷ BUNGE u. SCHMIEDEBERG: Arch. f. exper. Path. **6**, 233 (1877).

⁸ SNAPPER u. GRÜNBAUM: Klin. Wschr. **1924**, 55. — Biochem. Z. **145**, 40; **150**, 12 (1924).

⁹ VIOLE: Ann. Méd. **9**, 330 (1921). — Ber. Physiol. **9**, 553 (1922).

¹⁰ FREIDMANN u. TACHAU: Biochem. Z. **35**, 88 (1911).

¹¹ WHIPPLE u. DELPRAT: J. of biol. Chem. **49**, 229 (1921).

Arten berücksichtigt. Die Zusammenstellung einiger Beispiele in Tabelle 1 zeigt, daß sich zwar für manche, doch lange nicht für alle Befunde Regeln oder Erklärungen erkennen lassen.

Tabelle 1.

Verfüttert	Unveränderte Ausscheidung bei	Glykokoll-Paarung bei	Acetylierung bei	Zitat
p-Oxybenzoesäure. . . .	Affe und andere Säuger	(Mensch) ¹	—	2
p-Oxyphenylelessigsäure. .	Mensch	(Affe und andere Säuger)	—	2
o-Aminobenzoesäure. . .	Mensch, Hund, Kaninchen	—	—	3
m- u. p-Aminobenzoesäure	Hund	—	Mensch, Kaninchen	3
o- u. m-Chlorbenzoesäure.	Hund, Kaninchen	—	—	4
p-Chlor-, m-Brom-, o- u. m-Jodbenzoesäure. . .	Kaninchen	Hund	—	4
o- u. p-Brom-, p-Jodbenzoesäure	—	Hund, Kaninchen	—	5
p-Aminophenylelessigsäure.	—	Hund	Mensch, Kaninchen	4
p-Brom- u. p-Chlorphenylelessigsäure	Kaninchen	Mensch, Hund	—	5
m-Oxyphenylelessigsäure .	Mensch, Kaninchen, Hund	Affe	—	6
m-Aminophenylelessigsäure	Mensch, Hund	—	Kaninchen	
m-Nitrophenylelessigsäure .	Mensch, Kaninchen	Hund	—	
m-Chlorphenylelessigsäure .	—	Mensch, Hund, Kaninchen	—	6

b) Glutamin.

Ein wesentlich seltenerer Paarling als das Glykokoll ist das Glutamin. Nur beim Menschen und nur Phenylelessigsäure wird mit Glutamin gepaart als Phenacetylglutamin. $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH \cdot (CH_2 \cdot CO)_2$, ausgeschieden (THIER-



FELDER und SHERWIN⁷). Andere Derivate der Phenylelessigsäure werden mit Glykokoll gepaart oder ungepaart ausgeschieden (vgl. Tabelle 1).

Für die Bildung der Glutaminverbindungen gelten ähnliche Gesetzmäßigkeiten wie für die Hippursäurebildung. Das Glutamin kann für den Bedarf der Entgiftung synthetisiert werden (SHIPLE und SHERWIN⁸). Bei gleichzeitiger Verfütterung von reichlichen Mengen Benzoesäure und Phenylelessigsäure werden große Mengen Glykokoll und Glutamin gebildet und als Hippursäure und Phenacetylglutamin ausgeschieden. Diese Harnbestandteile steigen an auf Kosten des Harnstoff-N, der unter 20% des gesamten Harnstickstoffs sinken kann.

¹ () bedeutet: Die Paarung erfolgt nur zum kleineren Teil.

² SHERWIN: J. of biol. Chem. **36**, 309 (1918).

³ MUENZEN, CERECEDO u. SHERWIN: J. of biol. Chem. **67**, 469 (1926).

⁴ NOVELLO, MIRIAM u. SHERWIN: J. of biol. Chem. **67**, 555 (1926).

⁵ CERECEDO u. SHERWIN: J. of biol. Chem. **62**, 217 (1924).

⁶ MUENZEN, CERECEDO u. SHERWIN: J. of biol. Chem. **68**, 503 (1926).

⁷ THIERFELDER u. SHERWIN: Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 2630 (1914).

⁸ SHIPLE u. SHERWIN: Zitiert auf S. 1039.

Eine primäre Bildung von Phenacetylglutaminsäure,
 $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot \underset{\cdot}{CH} \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$, erfolgt nicht, da diese, wenn
 $COOH$

sie selbst verfüttert wird, unverändert ausgeschieden wird und nicht in das Halbamid übergeht. Andererseits ist aber auch das Phenacetylglutamin selbst kein Zwischenprodukt der Phenacetursäurebildung bei Tieren, die nur Phenacetursäure bilden; denn wenn man es Katzen, Hunden oder Kaninchen verfüttert, wird es ebenfalls unverändert ausgeschieden¹.

e) Ornithin.

Bei Vögeln werden Carbonsäuren, die bei Säugetieren mit Glykokoll gepaart werden, durch Kuppelung mit Ornithin, $H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \underset{\cdot}{CH} \cdot COOH$,
 NH_2

entgiftet. Die so entstehenden *Ornithursäuren* sind Diacylverbindungen, enthalten also an jeder Aminogruppe den Rest des andern Paarlings. So wird nach der Entdeckung von JAFFE² dem Huhn verfütterte Benzoesäure als Ornithursäure ausgeschieden, $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \underset{\cdot}{CH} \cdot COOH$. Analog ver-

$NH \cdot CO \cdot C_6H_5$
halten sich Phenylelessigsäure, p-Nitrophenylelessigsäure (SHERWIN und HELFAND³) und Brenzschleimsäure.

Wie bei den Säugetieren für die Glykokoll- und Glutaminverbindungen, gilt auch für die Ornithursäuren beim Vogel, daß sie nicht aus entsprechenden Acylverbindungen anderer Aminosäuren entstehen, die vielmehr auch beim Huhn unverändert ausgeschieden werden (SHIPLE und SHERWIN⁴). Andererseits bildet auch der Vogelorganismus selbst bei gleichzeitiger reichlicher Glykokollfütterung nur die ihm adäquate Ornithursäure, keine Hippursäure (YOSHIKAWA⁵). Die Art der zur Paarung verwendeten Aminosäure ist also immer für die Tierart spezifisch (SCHEMPP⁶). Stehen bei eiweißfreier Fütterung nicht genügend Aminosäuren zur Verfügung, dann unterbleibt die Ornithursäurebildung zum großen Teil und die Säuren werden ungepaart ausgeschieden (THOMAS⁷); indessen können Ornithursäuren nach CROWDLE und SHERWIN⁸ auch unter Bildung des Ornithins aus andern Aminosäuren, vorzugsweise aber aus Arginin entstehen. Die Fähigkeit des Vogels, den zur Entgiftung erforderlichen Paarling selbst zu bilden, ist jedenfalls geringer als die der Säugetiere.

d) Mercaptursäuren.

Die Mercaptursäuren nehmen unter den im Organismus entstehenden Paarungsprodukten mit Aminosäuren eine Sonderstellung ein, da in ihnen nicht eine Aminogruppe die Bindung mit einer Carboxylgruppe des körperfremden Paarlings vermittelt, sondern der neutrale Schwefel des Cystins direkt mit einem Benzolrest verbunden ist. Die Mercaptursäuren wurden von BAUMANN und PREUSSE⁹ sowie von JAFFE¹⁰ entdeckt. Sie entstehen nach der Verfütterung

¹ SHIPLE u. SHERWIN: J. of biol. Chem. **53**, 463 (1922).

² JAFFE: Ber. dtsh. chem. Ges. **10**, 1925 (1877).

³ SHERWIN u. HELFAND: J. of biol. Chem. **40**, 17 (1919).

⁴ SHIPLE u. SHERWIN: J. of biol. Chem. **53**, 463 (1922).

⁵ YOSHIKAWA: Hoppe-Seylers Z. **68**, 79 (1910).

⁶ SCHEMPP: Hoppe-Seylers Z. **117**, 41 (1921). ⁷ THOMAS: Zbl. Physiol. **28**, 769. (1914).

⁸ CROWDLE u. SHERWIN: J. of biol. Chem. **55**, 365 (1923).

⁹ BAUMANN u. PREUSSE: Ber. dtsh. chem. Ges. **12**, 806 (1879). — Hoppe-Seylers Z. **5**, 309 (1881).

¹⁰ JAFFE: Ber. dtsh. chem. Ges. **12**, 1092 (1879).

von Brombenzol, Jodbenzol und Chlorbenzol an Hunde¹ und sind Verbindungen der Halogenbenzole mit Acetylcystein entsprechend der Formel: $\text{Br} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{S} \cdot (\text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{COOH})$; auch o- und m-Dichlorbenzol liefern nach



CALLOW und HELE² Mercaptursäuren, ebenso Chlor- und Bromnaphthaline, nicht aber die drei isomeren Chlorphenole, auch nicht Bromphenol. Ebenso wenig liefern nach CALLOW und HELE p-Chloranisol oder p-Chloracetanilid Mercaptursäuren. Sehr auffallend ist der Befund derselben Forscher, daß auch Benzol selbst eine Steigerung des Neutralschwefels im Harn des Hundes hervorruft, die sie, wenn auch ohne Versuche einer Isolierung, auf ein mercaptursäureartiges Paarungsprodukt zurückführen. Toluol dagegen und o-Chlortoluol liefern keine derartigen Verbindungen.

Die Bildung von Mercaptursäuren konnte trotz eingehender Untersuchungen, besonders von SHERWIN und Mitarbeitern³ bisher nur bei Hunden beobachtet werden. Da die Halogenphenole nur als Ätherschwefelsäuren oder ungepaart ausgeschieden werden, können sie nicht Zwischenprodukte bei der Mercaptursäurebildung sein. Das Zustandekommen dieser Art der Paarung ist von dem verfügbaren Cystein abhängig und unterbleibt bei proteinarmem Futter (KAPFHAMMER⁴). Auch eine Beifütterung von Sulfat, Taurin oder Rhodanammonium ist nach KAPFHAMMER sowie nach SHERWIN und Mitarbeitern⁵ nicht geeignet, das fehlende Cystein zu ersetzen. Gleichzeitige Fütterung von Cystein steigert indessen die Mercaptursäurebildung beträchtlich (ROHDE⁶), aber auch die Ätherschwefelsäuren. Eine synthetische Bildung des Cysteins zum Zweck der Paarung mit den Halogenbenzolen ist dementsprechend im Organismus des Hundes trotz Zufuhr verschiedenen Schwefel- und stickstoffhaltigen Materials nicht möglich.

Versuche von HELE⁷ über die Mercaptursäurebildung stehen damit nicht im Widerspruch: Bestimmungen von Stickstoff und den verschiedenen Formen des im Harn ausgeschiedenen Schwefels während der Verfütterung von Halogenbenzol zeigten, daß dabei die Ätherschwefelsäuren und der Neutralschwefel des Harns in einem konstanten Verhältnis stehen, das auch dann aufrechterhalten bleibt, wenn Cystin oder Sulfat oder beides verfüttert wird. Nur bei wiederholten Dosen Chlorbenzol ohne Zugabe von Cystin oder Sulfat wird dieses Verhältnis durch eine relative Steigerung des Neutralschwefelanteils verschoben, als Zeichen toxischer Wirkungen. Es besteht also unter normalen Bedingungen ein Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Paarungsreaktionen.

4. Uraminosäuren.

Die Bildung der Uraminosäuren hat im Hinblick auf die Erforschung der Entstehung des Harnstoffs viel Interesse erweckt, seit E. SALKOWSKI nach Verfütterung von Taurin, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_3\text{H}$, im Harn Taurocarbaminsäure, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_3\text{H}$, und nach m-Aminobenzoesäure m-Ureidobenzoesäure festgestellt hatte⁸. Die Uraminosäuren können als Produkte der Paarung der Aminogruppe einer organischen Säure mit Carbaminsäure aufgefaßt

¹ BAUMANN u. SCHMITZ: Hoppe-Seylers Z. **20**, 586 (1895).

² CALLOW u. HELE: Biochem. J. **29**, 598 (1926).

³ MULLDOON, SHIPLE u. SHERWIN: Ber. Physiol. **25**, 325 (1924).

⁴ KAPFHAMMER: Hoppe-Seylers Z. **116**, 302 (1921).

⁵ MULLDOON, SHIPLE u. SHERWIN: J. of biol. Chem. **59**, 675 (1924). — Ber. Physiol. **18**, 82 (1923).

⁶ ROHDE: Hoppe-Seylers Z. **124**, 15 (1923).

⁷ HELE: Biochem. J. **18**, 586 (1924).

⁸ SALKOWSKI, E.: Virchows Arch. **58**, 460. — Hoppe-Seylers Z. **7**, 93 (1882).

werden. So entsteht nach BAUMANN und MERING¹ aus Sarkosin Methylhydantoin-säure, $\text{HOOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$, und nach VILLE² p-Ureido-Benzol-sulfosäure aus Sulfanilsäure. Ähnlich anderen Paarungsprodukten sind auch die Uraminosäuren im Organismus stabil und werden nach ROHDE³ nach intravenöser Injektion unverändert wieder ausgeschieden. Sie werden indessen auch in vitro sehr leicht aus Aminosäuren und Harnstoff gebildet (LIPPICH⁴); deshalb liegt der Verdacht nahe, daß die Mehrzahl der beobachteten Uraminosäuren, wenn nicht alle, *Kunstprodukte* waren. Diese Wahrscheinlichkeit wird vor allem von DAKIN⁵ und von WEILAND⁶ sowie von SMITH und Allen⁷ hervorgehoben, die gezeigt zu haben glauben, daß die im Harn gefundenen Uraminosäuren nicht im frischen Harn vorhanden waren, sondern erst bei der Verarbeitung durch die Erhitzung mit konzentrierter Harnstofflösung entstehen. Die Frage der Bildung von Uraminosäuren im Organismus ist deshalb wenigstens noch als offen zu betrachten.

5. Acetylierung.

Eine Acetylierung liegt schon bei der Bildung der Mercaptursäuren vor. Die Bedeutung, dieser Synthese im Organismus ist nicht so klar wie die anderer Paarungen; eine merkliche Entgiftung ist wohl anzunehmen. Die Acetylprodukte haben in der Regel ein gutes Krystallisationsvermögen und können infolge ihrer stärker sauren Eigenschaften harnfähiger sein als die neutralen Aminosäuren.

In dieser Weise werden die isomeren Nitrobenzaldehyde und Nitrobenzoesäuren zu den entsprechenden Aminobenzoesäuren reduziert und als Acetylverbindungen ausgeschieden (ELLINGER und HENSEL⁸). o-Aminophenylelessigsäure liefert Acetyloxindol (CERECEDO und SHERWIN⁹). Auch beim Huhn wird m-Aminobenzoesäure acetyliert (CROWDLE und SHERWIN¹⁰). Verschiedene Arten bevorzugen die Acetylierung in verschiedenem Maße (vgl. darüber Tabelle 1). Ort der Acetylierung ist vorzugsweise die Leber¹¹.

In etwas anderer Art entstehen Acetylderivate bei der Verfütterung körperfremder α -Aminosäuren. Die gebildeten Acetylaminosäuren sind optisch aktiv und entstehen nicht direkt aus den α -Aminosäuren selbst, sondern auf dem Weg über die α -Ketonsäuren durch asymmetrische Reduktion und Aminierung. In dieser Weise entsteht nach NEUBAUER und WARBURG¹² aus Phenylaminoessigsäure l-Acetylphenylaminoessigsäure, nach KNOOP und KERTESS¹³ aus Phenylaminobuttersäure und Phenyl- α -Ketobuttersäure l-Acetylphenylaminobuttersäure, ebenso nach DAKIN¹⁴ aus p-Methylphenylalanin in geringer Menge die optisch aktive Acetylverbindung. Bei dieser Synthese ist die Acetylierung nicht der wichtigste Teil; ihre Hauptbedeutung liegt in der Wiedereinführung der Aminogruppe, mit deren Feststellung KNOOP einen wesentlichen Beitrag zur Erforschung der physiologischen Aminosäuresynthese geliefert hat. Nach den Arbeiten von KNOOP, O. NEUBAUER und Mitarbeiter (vgl. KNOOP und BLANCO¹⁵) entsteht dabei

¹ BAUMANN u. MERING: Ber. dtsch. chem. Ges. **8**, 584 (1875).

² VILLE: C. r. **114**, 228 (1892). ³ ROHDE: J. of biol. Chem. **36**, 467 (1918).

⁴ LIPPICH: Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 2953, 2974 (1908).

⁵ DAKIN: J. of biol. Chem. **8**, 25 (1910). ⁶ WEILAND: Biochem. Z. **38**, 385 (1912).

⁷ SMITH u. ALLEN: J. of biol. Chem. **42**, 55 (1920).

⁸ ELLINGER u. HENSEL: Hoppe-Seylers Z. **91**, 21 (1914).

⁹ CERECEDO u. SHERWIN: J. of biol. Chem. **58**, 215 (1923).

¹⁰ CROWDLE u. SHERWIN: J. of biol. Chem. **55**, 15 (1923).

¹¹ SHERWIN, CERECEDO u. MUENZEN, J. of biol. Chem. **63**, XVI. (1925).

¹² NEUBAUER u. WARBURG: Hoppe-Seylers Z. **70**, 1 (1911).

¹³ KNOOP u. KERTESS: Hoppe-Seylers Z. **71**, 252 (1911).

¹⁴ DAKIN: J. of biol. Chem. **9**, 151 (1911).

¹⁵ KNOOP u. BLANCO: Hoppe-Seylers Z. **146**, 267 (1925).

beim höheren Organismus die optisch aktive Komponente, der Acetylaminosäure, die der physiologisch leichter verbrennlichen Aminosäure entspricht. Diese Acetylierung ist also mehr ein Nebenweg der physiologischen Aminosäure-regeneration, wobei der Reduktionsvorgang mit einer Oxydation der Brenztraubensäure gekoppelt ist, die das Acetyl liefert (KNOOP¹ und HENSEL²).

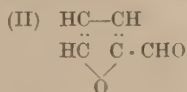
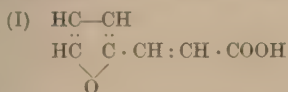
6. Methylierung.

Die Methylierung im Organismus ist wieder ein charakteristischer Entgiftungsvorgang vor allem der cyclischen Amine. *Pyridin* wird im Organismus des Hundes (HIS³) und des Huhns (HOSHIAI⁴), in geringerem Maßstab auch des Kaninchens⁵ (SHERWIN und Mitarbeiter⁶), in Methylpyridin übergeführt. Diese Synthese erfolgt überwiegend in der Leber (TOMITA⁵). Entsprechend liefert Nicotinsäure Trigonellin, das Betain der N-Methylnicotinsäure (ACKERMANN⁷). Auch die Methylierung der von HILDEBRANDT⁸ untersuchten Kondensationsprodukte von Phenolen mit Piperidin ist eine Reaktion derselben Art. Auch nicht cyclische Basen werden im Organismus methyliert: Glycoeyamin (Guanidoessigsäure) geht nach JAFFE und DORNER⁹ in Kreatin über, wenn auch nur zu geringen Anteilen. Über Methylierungen auch normaler Aminosäuren im Stoffwechsel niederer und höherer Organismen vgl. ACKERMANN und KÜTSCHER¹⁰.

7. Synthese neuer Kohlenstoffbindungen.

NEUBERG und Mitarbeiter haben in einer Reihe von Fällen im Stoffwechsel niederer Organismen die Synthese neuer Kohlenstoff-Kohlenstoffbindungen nach dem Prinzip der Aldolkondensation beobachtet und auf die Wirkung eines Enzyms, das sie „Carboligase“ nennen, zurückgeführt. Auch im höheren Organismus müssen solche Synthesen vorkommen, wenn sie auch bisher nur in viel geringerem Umfange nachgewiesen sind. So fand FRIEDMANN¹¹, daß Acetaldehyd bei der Durchströmung der überlebenden Leber Acetessigsäure liefert. In ähnlicher Weise geht Essigsäure bei der Durchblutung der glykogenarmen Leber in Acetessigsäure über (LOEB¹², FRIEDMANN¹³).

Da die sekundären Alkohole, die durch die Aldolkondensationen entstehen können, leicht sowohl in Ketone als auch in die entsprechenden ungesättigten Verbindungen übergehen, ist mit den genannten Befunden auch die früher einzig



dastehende Synthese der Furfuracrylsäure (I) aus Furfurol (II), die JAFFE und COHN¹⁴ im Organismus des Hundes feststellten, und die in ihrem Enderfolg durchaus der PERKINSCHEN Zimtsäuresynthese entspricht, nicht mehr ganz ohne physiolo-

¹ KNOOP: Biochem. Z. **127**, 200 (1922). ² HENSEL: Hoppe-Seylers Z. **93**, 401 (1914).

³ HIS: Arch. f. exper. Path. **22**, 253 (1887).

⁴ HOSHIAI: Hoppe-Seylers Z. **62**, 118 (1909).

⁵ TOMITA: Biochem. Z. **116**, 48, 54 (1921).

⁶ SHERWIN u. Mitarbeiter: J. of biol. Chem. **67**, LIV (1926).

⁷ ACKERMANN: Z. Biol. **59**, 17 (1912).

⁸ HILDEBRANDT: Arch. f. exper. Path. **44**, 278 (1900). Hoppe-Seylers Z. **43**, 249 (1904).

⁹ JAFFE u. DORNER: Hoppe-Seylers Z. **48**, 430 (1906); **52**, 255 (1907).

¹⁰ ACKERMANN u. KÜTSCHER: Hoppe-Seylers Z. **69**, 265 (1910).

¹¹ FRIEDMANN: Hofmeisters Beitr. **11**, 202 (1908).

¹² LOEB: Biochem. Z. **47**, 118 (1912). ¹³ FRIEDMANN: Biochem. Z. **55**, 436 (1913).

¹⁴ JAFFE u. COHN: Ber. deutsch. chem. Ges. **20**, 2311 (1887).

gische Parallele. Es ist indessen nicht gelungen festzustellen, daß irgendein anderer cyclischer Aldehyd im Organismus in die entsprechende Acrylsäure übergeführt werden kann. Nach der Verfütterung von Benzaldehyd suchten FRIEDMANN und TÜRK¹ vergeblich im Harn nach Zimtsäure. Auch Imidazolaldehyd liefert keine Imidazolacrylsäure (BARGER und DAKIN²). Auch die Furfuracrylsäure entsteht nur zu geringen Anteilen. Sie wird mit Glykokoll gepaart als Furfuracrylsäure ausgeschieden.

V. Verhalten anorganischer Verbindungen im intermediären Stoffwechsel.

Der Mineralstoffwechsel besteht überwiegend aus Resorption, Speicherung und Ausscheidung der anorganischen Verbindungen und Ionen in den verschiedenen Organen. Chemische Veränderungen im intermediären Stoffwechsel treten demgegenüber weit zurück. Immerhin kommen auch Oxydationen und Reduktionen anorganischer Verbindungen im Organismus vor, deren Besprechung hierher gehört.

Halogenide werden im Organismus nicht verändert. Auch von den Sauerstoffverbindungen der Halogene werden Chlorate und Perchlorate unverändert ausgeschieden, Bromate werden dagegen zum Teil, Jodate leicht zu Bromiden bzw. Jodiden reduziert.

Nitrate werden langsam, doch größtenteils unverändert ausgeschieden; nur in geringem Maße werden sie reduziert und erscheinen in verschiedenen Sekreten als Nitrite. Umgekehrt kann auch Nitrit zu Nitrat oxydiert werden. Von den verschiedenen Phosphorsäuren wird nur die Metaphosphorsäure in Orthophosphorsäure übergeführt, die übrigen unverändert ausgeschieden. Arsenige Säure wird durch Organsäfte in Arsensäure übergeführt (BINZ³) und nach Vergiftungen im Harn größtenteils als Arsensäure ausgeschieden.

Schwefel und Sulfide werden zum größten Teil zu Sulfaten oxydiert. Indessen wird ein Teil des Schwefels auch in organisch gebundener Form ausgeschieden, deren genauere Natur aber unbekannt ist. Auch Sulfite werden zu Sulfaten oxydiert. Thiosulfat dagegen wird zum größten Teil unverändert ausgeschieden. Selenige Säure wird zum Teil in Selensäure übergeführt, zum Teil unverändert ausgeschieden. Ähnlich verhalten sich Tellurverbindungen, die indessen alle zum Teil im Organismus Tellurmethyl $\text{Te}(\text{CH}_3)_2$ liefern, das durch die Atmung ausgeschieden wird und durch seinen knoblauchartigen Geruch auffällt (HOFMEISTER⁴).

Auch bei Schwermetallen sind in seltenen Fällen Oxydationen und Reduktionen beobachtet: so wird nach HARRIS und MOODI⁵ Berlinerblau in der Leber und in der Niere zu Ferrocyanid reduziert.

¹ FRIEDMANN u. TÜRK: Biochem. Z. **55**, 425 (1913).

² BARGER u. DAKIN: Biochem. J. **10**, 376 (1916).

³ BINZ: Arch. f. exper. Path. **36**, 275 (1895).

⁴ HOFMEISTER: Arch. f. exper. Path. **33**, 198 (1894).

⁵ HARRIS u. MOODI: J. Physiol. **34**, XXXII (1906).

Die Nucleine und der Nucleinstoffwechsel.

Von

S. J. THANNHAUSER

Düsseldorf.

Mit einer Abbildung.

Zusammenfassende Darstellungen.

ABDERHALDEN: Biochemisches Handlexikon. Berlin: Julius Springer 1923. X. Band. THANNHAUSER, S. J.: Nucleoproteide und Nucleinsäuren, Purinsubstanzen. — ABDERHALDEN: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1922. Abt. I, Teil 8: STEUDEL, H.: Nucleoproteide, S. 1. STEUDEL, H.: Darstellung und Nachweis der Nucleinsäuren, S. 15. STEUDEL, H.: Vollständiger Abbau der Nucleinsäure. Nachweis der Bausteine, deren Darstellung, S. 46. THANNHAUSER, S. J.: Abbau der Nucleinsäuren. Teilweiser Abbau und Isolierung der Spaltstücke, S. 63. THANNHAUSER, S. J.: Synthetische Versuche auf dem Gebiet der Nucleinsäuren, S. 121. THANNHAUSER, S. J.: Synthese von Nucleosiden und einfachen Nucleotiden, S. 170. Abt. IV, Teil 4, 2: HARPUDE, K.: Bestimmung der Abkömmlinge des Purinstoffwechsels im Blut, S. 825. Abt. IV, Teil 9: SCHITTENHELM u. HARPUDE: Quantitative Bestimmung des Purinstoffwechsels, S. 895. — BRUGSCH-SCHITTENHELM: Nucleinstoffwechsel und seine Störungen. Jena: Gustav Fischer 1910. — FEULGEN: Chemie und Physiologie der Nucleinstoffe. Berlin: Borntraeger 1923. — JONES: Nucleic Acids, their Chemical Properties and Physiological conduct. London: Longmans, Green & Co. 1920. — OPPENHEIMER: Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere. Jena: Gustav Fischer 1924. Bd. I: BRAHM, C.: Pyrimidine und Purine, S. 267. BRAHM, C.: Nucleinsäuren, S. 324. Bd. VIII: SCHITTENHELM u. HARPUDE: Der Nucleinstoffwechsel, S. 580.

Geschichtliches.

Die Untersuchungen von F. MIESCHER¹ im Laboratorium von Hoppe-Seyler führten im Jahre 1871 zur Entdeckung der Nucleine. In mühsamer Arbeit verschaffte sich MIESCHER aus den mit Eiter durchtränkten Verbänden der Chirurg. Klinik zu Tübingen das Material, um die Kernsubstanzen der Eiterkörperchen chemisch zu untersuchen. Es gelang ihm, aus den Zellkernen einen Körper zu isolieren, der phosphorhaltig war und der nach seinen chemischen Eigenschaften nicht in die damals schon studierte Klasse der Lecithine eingereiht werden konnte. MIESCHER erkannte aus seinen analytischen Ergebnissen, daß dieser neue Körper ein Eiweißpaarling und daß das Eiweiß an eine Säure verankert ist. Es gelang ihm, aus den Kernen eine eiweißfreie Säure darzustellen. Er bezeichnete diese Substanz als eiweißfreies Nuclein. Der Name Nucleinsäure für diese Gruppe von Substanzen stammt von ALTMANN² und hat sich im physiologischen Sprachgebrauch bis heute erhalten. Das nächste Ziel der Forschung war diese aus Eiterkörperchen dargestellte neue Substanz in anderen Organen nachzuweisen. Die kernreichen Organe boten das beste Ausgangsmaterial. So wurden

¹ MIESCHER, F.: Hoppe-Seylers Z., Med.-chem. Unters. 1871, H. 4, 441. — Verh. d. Naturforsch.-Ges. Basel 6, 138 (1874). — Hoppe-SEYLER, F.: Hoppe-Seylers Z., Med.-chem. Unters. 1871, H. 4, 486.

² ALTMANN, R.: Arch. Anat. u. Physiol. 1889, 524.

die roten Blutkörperchen der Vögel und Reptilien (Plósz¹), das Lachssperma (MIESCHER) auf ihren Gehalt an Nucleinsäuren untersucht. Die Darstellung der Nucleinsäuren aus Thymus und Pankreas, welche heute für die präparative Herstellung der tierischen Nucleinsäure das Ausgangsmaterial sind, und die Darstellung der Nucleinsäure aus Hefe, welche das Ausgangsmaterial für die Herstellung der pflanzlichen Nucleinsäure abgibt, ist erst viel später gefolgt (SCHMIEDEBERG², STEUDEL³ und LEVENE⁴). Die Zellkerne müssen bei der Darstellung aufgelöst werden (ALTMANN⁵). Durch Aussalzen erhält man eine hochmolekulare eiweißreiche Substanz, die als *Nucleoproteid* bezeichnet wurde. Aus dem Nucleoproteid läßt sich durch verdünnte Säuren und schwache Basen ein Teil des Eiweißes abspalten, ein Teil hinterbleibt aber in festerer Bindung an dem phosphorhaltigen Säurerest. Für diese Substanz, die ein eiweißärmeres Nucleoproteid ist, wurde der Name Nuclein beibehalten. Die Tatsache, daß man das Nuclein aus dem Eiweißgemisch der Zellsubstanz herausholen muß, bringt die ganze Reihe von Schwierigkeiten mit sich, die uns bei Isolierung jeglichen Eiweißkörpers entgegenstehen. Die chemische Einheitlichkeit, sowohl des primären Nucleoproteides, wie die des eiweißärmeren Nucleins ist mehr als zweifelhaft. Es scheint nur eines sicher zu sein, daß ein Teil des Eiweißkomplexes leichter abspaltbar ist als der andere, und daß der fester an der Nucleinsäure haftende Eiweißteil basische Komplexe (Histone und Protamine), die vorwiegend aus Diaminosäuren (A. KOSSEL⁶) bestehen, enthält.

Der eiweißfreie Rest, die prosthetische Gruppe des Nucleoproteids, die *Nucleinsäure*, ist im Gegensatz zu dem Nucleoproteid und Nuclein, in seiner chemischen Zusammensetzung konstant.

Hier setzt das Werk ALBRECHT KOSSELS ein, der in umfangreichen Untersuchungen mit seinen Schülern die Bausteine der Nucleinsäure in analytischer Arbeit festlegte. Er konnte zeigen, daß in allen Nucleinsäuren 3 verschiedenartige Gruppen präformiert sind: 1. stickstoffhaltige Substanzen, die der Gruppe der Purine und Pyrimidine zugehören, 2. eine Kohlehydratgruppe (durch Nachweis der Lävulinsäure), 3. Phosphorsäure.

P. A. LEVENE⁷ machte es wahrscheinlich, daß die Verkettung dieser 3 Gruppen im Molekül der Nucleinsäure sich in der Weise vollzieht, daß das Kohlehydrat mit seiner Aldehydgruppe glykosidartig am Purin oder Pyrimidin verankert ist, während an der endständigen Alkoholgruppe des Kohlehydrates die Phosphorsäure verestert ist. Derartige einfache Nucleinsäurekomplexe, die aus Purin oder Pyrimidin, Kohlehydrat und Phosphorsäure zusammengesetzt sind, heißt LEVENE Nucleotide, die einfachen Komplexe Purin- oder Pyrimidinzucker, nennt er Nucleoside. Die ursprünglichen, aus dem Zellkern gewonnenen „echten“ Nucleinsäuren sind aus 4 derartigen Nucleotidkomplexen aufgebaut, sie werden Polynucleotide genannt. Hier sei schon hervorgehoben, daß ein wesentlicher Unterschied der pflanzlichen und tierischen Nucleinsäuren (Polynucleotide) darin besteht, daß der Kohlehydratgruppe in den pflanzlichen Polynucleotiden eine

¹ Plósz, P.: Hoppe-Seylers Z., Med.-chem. Unters. **6**, 138 (1871).

² SCHMIEDEBERG, O.: Arch. f. exper. Path. **43**, 57 (1900); **57**, 309 (1907).

³ STEUDEL, H.: Hoppe-Seylers Z. **42**, 165 (1904); **43**, 402 (1904); **46**, 332 (1905).

⁴ LEVENE, P. A.: Hoppe-Seylers Z. **32**, 541 (1901); **37**, 402 (1901); **38**, 80 (1903); **39**, 4, 479 (1903); **43**, 199 (1904); **45**, 300 (1905).

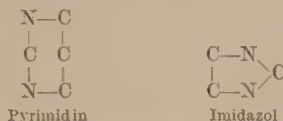
⁵ ALTMANN, R.: Zitiert auf S. 1047.

⁶ KOSSEL, A.: Hoppe-Seylers Z. **3**, 291 (1879); **4**, 290 (1880); **5**, 152 (1881); **7**, 7 (1882); **10**, 250 (1886); **12**, 241 (1888).

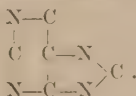
⁷ LEVENE, P. A. u. W. A. JACOBS: Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 2703 (1902); **42**, 335, 1198, 2102, 2469, 2474, 3247 (1909); **43**, 3142 (1910); **44**, 740 (1911). - LEVENE, P. A.: Hoppe-Seylers Z. **39**, 479 (1903). - STEUDEL, H.: Ebenda **49**, 406 (1906).

Pentose (Ribose), in den tierischen Polynucleotiden wahrscheinlich eine Hexose von noch unbekannter Konstitution ist. Diese Unterscheidung von pflanzlichen und tierischen Nucleinsäuren durch die Kohlehydratgruppe trifft nur für die Polynucleotide zu. Es gibt im tierischen Organismus in einzelnen Organen auch Mononucleotide, die pentosehaltig sind (Guanylsäure, Adenylsäure). Diese pentosehaltigen Mononucleotide des tierischen Organismus dürften weniger für den Aufbau der tierischen Kernsubstanz von Bedeutung sein. Sie haben in den Organen, in welchen sie isoliert vorkommen (Pankreas, Muskel), eine noch unbekannte besondere Funktion. Nach den neuesten Arbeiten (THANNHAUSER und BLANCO¹) scheint es fraglich, ob das Molekül der tierischen Polynucleotide ebenso wie das Molekül der pflanzlichen Polynucleotide aus 4 Mononucleotiden aufgebaut ist. Diese Autoren glauben, auf Grund ihrer Versuche annehmen zu müssen, daß die Purine im Molekül der tierischen Polynucleotide nicht in Nucleotidbindung verankert sind.

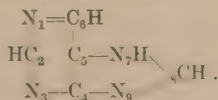
Eine Reihe von Purinen, die Harnsäure (1776 durch SCHEELE²), das Xanthin (MARCET 1817), das Hypoxanthin (SCHERER 1850), das Guanin (UNGER³ 1846, PICCARD⁴) waren in ihrer elementaren Zusammensetzung schon lange bekannt. Eine genauere Kenntnis des molekularen Aufbaues dieser Körper verschaffte uns aber erst die synthetische Arbeit von EMIL FISCHER⁵. Den dieser ganzen Körperklasse zugrunde liegenden Körper von der Bruttoformel $C_5N_4H_4$ nannte EMIL FISCHER Purin (purum uricum). Der Purinring ist aufgebaut aus einem Pyrimidinring und einem Imidazolring



oder aus einem Skelett von 3 Kohlenstoffen, die an 2 Harnstoffreste gegliedert sind.



Zur einheitlichen Benennung der sich vom Purin ableitenden Substanzen hat EMIL FISCHER⁵ die im Molekül vorhandenen Atome mit Zahlen versehen.



Auch der den Pyrimidinen zugrunde liegende Körper, das Pyrimidin, wurde von EMIL FISCHER hergestellt und zur Charakterisierung seiner Derivate mit folgenden Zahlen belegt.



geschrieben als Metadiazin.

¹ THANNHAUSER u. BLANCO: Hoppe-Seilers Z. **161**, 116 (1926).

² SCHEELE, K. W.: *Examen. chemicum Calculi urinaris*, Opuscula **2**, 73 (1876).

³ UNGER: Ann. d. Chem. **59**, 58 (1846).

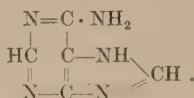
⁴ PICCARD: Ber. dtsh. chem. Ges. **7**, 1714 (1874).

⁵ FISCHER, EMIL: Untersuchungen in der Puringruppe 1882–1906. Berlin 1906.

A. Die einfachen Spaltprodukte der Nucleinsäuren.

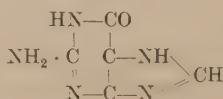
1. Die in den Nucleinen vorgebildeten Purine und ihre Derivate.

Adenin, ($C_5H_5N_5$, 6-Aminopurin)



Das Adenin entsteht aus tierischen und pflanzlichen Nucleinsäuren durch mineralsaure Hydrolyse. Aus der sauren Hydrolysenflüssigkeit kann es nach STEUDEL¹ gewonnen werden. Es bildet mit Pikrinsäure ein unlösliches Pikrat, das sich besonders gut zur Isolierung eignet. Über seine chemischen Eigenschaften und seine Salze s. STEUDEL¹, FEULGEN², BRAHM³.

Guanin ($C_5H_5N_5O$) 2-Amino-6-Oxypurin,

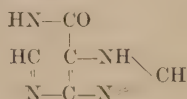


Es wird wie das Adenin aus der mineralsauren Hydrolysenflüssigkeit tierischer und pflanzlicher Nucleinsäuren gewonnen. Im Gegensatz zu dem Adenin ist es in Wasser nahezu unlöslich. Zur Darstellung eignet sich sein schwer lösliches Pikrat und seine mineralsauren Salze. In Ammoniak ist es nur in Spuren löslich, während Adenin sich leicht löst (Brennungsmethode). Über seine chemischen Eigenschaften s. STEUDEL¹, ABDERHALDEN⁴, FEULGEN² und BRAHM³.

Die Oxypurine.

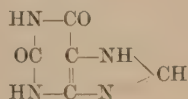
Von den Oxypurinen ist nur das Hypoxanthin in einer Nucleinsäure, nämlich in dem Mononucleotid Inosinsäure, das im Muskel vorkommt, vorgebildet. Xanthin und die Harnsäure sind in keiner Nucleinsäure vorgebildet, sie entstehen aus den abgespaltenen Aminopurinen durch Desamidierung und Oxydation.

Hypoxanthin ($C_5H_4N_4O$, 6-Oxypurin)



Das Hypoxanthin entsteht durch saure Hydrolyse aus der Inosinsäure, ferner durch Desamidierung (Behandlung mit Natriumnitrit in saurer Lösung) des Adenins. Zur Darstellung eignet sich sein Pikrat oder sein Silbersalz. Über die chemischen Eigenschaften des Hypoxanthins und seiner Salze s. STEUDEL¹, FEULGEN² und BRAHM³.

Xanthin ($C_5H_4N_4O_2$, 2-6-Dioxypurin)



¹ STEUDEL, A.: Hoppe-Seylers Z. **48**, 426 (1906).

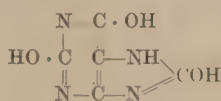
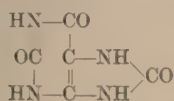
² FEULGEN, R.: Hoppe-Seylers Z. **102**, 264 (1906).

³ BRAHM, C.: Oppenheimers Handb. d. Biochem., 2. Aufl. **1**, 290.

⁴ ABDERHALDEN: Biochem. Handlexikon.

Das Xanthin entsteht durch Desamidierung aus dem Guanin. In Wasser ist das Xanthin nahezu unlöslich, zur Darstellung eignet sich sein charakteristisches Nitrat. Mit ammoniakalischer Silberlösung bildet es wie das Hypoxanthin unlösliche Silbersalze. Das Xanthin hat schwache basische und stärkere saure Eigenschaften, gegenüber Alkalien verhält es sich wie eine 2-basische Säure. Über seine chemischen Eigenschaften und seine Salze s. BRAHM¹.

Harnsäure $C_5H_4N_4O_3$; 2-6-8-Trioxypurin.



Die Darstellung durch Oxydation aus Xanthin ist nicht gangbar, da der Purinring sich aufspaltet. Die Harnsäure kann aus Harn, in größeren Mengen aus Schlangensexkrementen gewonnen werden. Zur präparativen Herstellung benutzt man heute ausschließlich die Synthese. Die Harnsäure besitzt nach ihrer Konstitution eine dreifache Basizität, es sind aber nur 2 Reihen von Salzen bekannt, von denen man die primären als saure Salze, Typus Mononatriumurat, $C_5H_3N_4O_3 \cdot \text{Na}$, die sekundären als neutrale Salze $C_5H_2N_4O_3 \cdot \text{Na}_2$ bezeichnet.

Die Löslichkeit der freien Harnsäure wird von den Autoren ganz verschieden angegeben. Bei Temperaturen von 20–37° schwanken die Angaben von $1/10073$ – $1/39480$ (Zusammenstellung s. BRAHM¹).

Diese Widersprüche² haben in verschiedenen Momenten ihre Ursache: 1. die Harnsäure zersetzt sich sehr leicht in alkalischen Medien; 2. bakterielle Verunreinigungen des Wassers bedingen schon nach kurzer Zeit eine Zerstörung der Harnsäure; 3. die Neigung der Harnsäure, übersättigte Lösungen zu bilden. SCHADE und BODEN³ fanden, daß die Harnsäure durch Kochen mit Basen in kolloidale Lösung gebracht werden kann. Obgleich derartig kolloidale Lösungen von LICHTWITZ⁴ und GUDZENT⁵ angezweifelt wurden, ist die Möglichkeit einer kolloidalen Lösung nicht von der Hand zu weisen. Übersättigte Lösungen und kolloidale Lösungen sind nicht prinzipiell, sondern nur graduell voneinander verschieden. BECHHOLD und ZIEGLER⁶ dürften vollständig recht haben, wenn sie sagen, es liegt nur am Zeitpunkt, wann man eine derartige übersättigte Lösung untersucht, um dann eine molekular übersättigte, oder eine kolloidale Lösung anzutreffen.

Die physikalischen Konstanten einer wäßrigen Harnsäurelösung wurden von HIS und PAUL⁷, GUDZENT⁸, KOHLER⁹ bestimmt. Die beschriebenen Löslichkeitsverhältnisse gelten nur für einfache wäßrige Lösungen. In Lösungsmitteln, in denen noch andere Krystalloide oder gar Kolloide vorhanden sind, werden sie hinfällig. Im Harn, wo je nach der Acidität neben Salzen der Harnsäure auch freie Harnsäure vorhanden ist und zu gleicher Zeit andere Krystalloide in verschiedener Konzentration, sowie die verschiedensten Kolloide gegenwärtig sind, können die Löslichkeitsbedingungen der Harnsäure nicht auf so einfache Formeln gebracht werden, wie es von den oben zitierten Autoren für die wäßrigen Lö-

¹ BRAHM, C.: Zitiert auf S. 1050.

² THANNHAUSER: Biochem. Handlexikon **10**, 121 (1923).

³ SCHADE u. BODEN: Hoppe-Seylers Z. **83**, 347 (1913).

⁴ LICHTWITZ: Hoppe-Seylers Z. **84**, 416 (1913).

⁵ GUDZENT: Hoppe-Seylers Z. **89**, 253 (1913).

⁶ BECHHOLD u. ZIEGLER: Biochem. Z. **20**, 189 (1909). **64**, 479 (1914).

⁷ HIS u. PAUL: Pharmazent. Zig **45**, 798 (1900). Hoppe-Seylers Z. **31**, 64 (1900).

⁸ GUDZENT, F.: Hoppe-Seylers Z. **60**, 25 (1909).

⁹ KOHLER: Z. klin. Med. **87**, 190, 339 (1919).

sungen versucht worden ist. Die theoretischen Betrachtungen der Löslichkeitsbedingungen der Harnsäure in wäßriger Lösung haben deshalb für die Löslichkeitsbedingungen in den Säften und im Harn nur ganz bedingten Wert.

Diese Überlegung gilt nicht nur für die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure, in gleicher Weise, sogar in noch stärkerem Maße, treffen sie für die Löslichkeitsbedingungen der harnsauren Salze in den Körperflüssigkeiten zu. Die harnsauren Salze zeigen noch vielmehr als die freie Harnsäure die Neigung, übersättigte Lösungen zu bilden. In den Körperflüssigkeiten ist ausschließlich primäres harnsaures Salz, Mononatriumurat, vorhanden, sekundäres Salz ist nur bei Überschuß von Hydroxylionen beständig und kann aus diesem Grunde in physiologischen Flüssigkeiten nicht vorkommen. Die Löslichkeitsverhältnisse der Alkalisalze der Harnsäure wurden von GUDZENT¹ und neuerdings von KOHLER² untersucht. Die Auffassung GUDZENTS^{3,4} einer beständigen Lactim- und einer unbeständigen Lactamform hat sich nicht beweisen lassen, obgleich KOHLER zeigen konnte, daß Leitfähigkeit und Löslichkeit auch in übersättigten Uratlösungen parallel geht und dadurch kolloidale Lösungen auszuschließen sind. Es gilt aber hier für die Uratlösung das gleiche, was BECHHOLD und ZIEGLER⁵ für die übersättigte Lösung freier Harnsäure zeigen konnten, daß es auf den Zeitpunkt ankommt, in dem die physikalischen Eigenschaften der Lösung ermittelt werden.

Im Blute und in den Säften ist die Harnsäure als Mononatriumurat gelöst enthalten, die Löslichkeitsverhältnisse sind hier besonders kompliziert, da das Serum eine kolloidgeschützte Lösung der verschiedensten Krystalloide darstellt. Die Löslichkeitsverhältnisse des Mononatriumurats in einfach wäßriger Lösung sind aus diesen Gründen nur mit großer Vorsicht zu den Löslichkeitsbedingungen des Urates im Serum und in den Gewebsflüssigkeiten in Parallele zu setzen.

Die Herstellung von Mononatriumurat in krystallinischer Form geschieht am besten nach der Vorschrift von GUDZENT^{4,6}. Von den harnsauren Alkalisalzen ist das Lithiumsalz am leichtesten wasserlöslich. Von organischen Basen löst Piperazin die Harnsäure in nicht unbeträchtlichen Mengen. Unter Quadriuraten versteht man Salze, die ein Mol primär harnsaures Natrium und ein Mol freie Harnsäure enthalten, derartige lockere Verbindungen wurden auch Heminatriumurat (TOLLENS⁷, Natriumbiurat (LANDOIS⁸) genannt. Die Existenz derartiger Verbindungen ist wiederholt angezweifelt worden, und die Wahrscheinlichkeit, daß die Quadriurate Gemische von inkonstanter Zusammensetzung sind, ist durch die Untersuchungen von KOHLER⁹ trotz gegenteiliger Behauptungen von W. E. RINGER^{10,11,12} größer geworden.

Quantitative Bestimmung der Purine und der Harnsäure.

Für den qualitativen Nachweis der Harnsäure genügt die alte Murexidprobe.

¹ GUDZENT, F.: Zitiert auf S. 1051. ² KOHLER: Zitiert auf S. 1051.

³ GUDZENT, F.: Hoppe-Seylers Z. **56**, 150 (1908).

⁴ GUDZENT, F.: Hoppe-Seylers Z. **88**, 14 (1919).

⁵ BECHHOLD u. ZIEGLER: Zitiert auf S. 1051.

⁶ Siehe auch Oppenheimers Handb. d. Biochem. **1**, 312 (1923).

⁷ TOLLENS, B.: Einige Bemerkungen über das chemische Verhalten der Harnsäure und ihrer Alkaliverbindungen im menschlichen Körper. In W. ERSTEIN: Die Natur und Behandlung der Gicht, 2. Aufl. **1906**, 147—153.

⁸ LANDOIS u. FEULGEN: Chemie und Physiologie der Nucleinstoffe S. 81.

⁹ KOHLER: Hoppe-Seylers Z. **70**, 360 (1910); **72**, 169 (1911); **88**, 259 (1913).

¹⁰ RINGER, W. E.: Hoppe-Seylers Z. **75**, 13—18 (1911).

¹¹ RINGER, W. E. u. I. M. SCHMUTZER: Hoppe-Seylers Z. **82**, 204 (1912).

¹² RINGER, W. E. u. I. M. SCHMUTZER: **89**, 321 (1914).

Es ist hier nicht der Platz, auf die Theorie und Praxis der verschiedenen Methoden einzugehen, es sei hier auf die ausführlichen Angaben in den biologischen Arbeitsmethoden von ABDERHALDEN¹ und in C. NEUBERG² „Der Harn“, verwiesen. Bei ausreichender Menge sind die gravimetrischen Methoden von LUDWIG und SALKOWSKI³ und von KRÜGER-SCHMID⁴ die besten. Man kann auch zur Bestimmung der Harnsäure und der Purine die gravimetrische Methode mit einer Titrationsmethode überkreuzen. Für Bestimmungen der Harnsäure in kleinen Mengen (Serum) eignet sich die kolorimetrische Methode mit Phosphorwolframsäure am besten, beste Vorschrift nach OTTO FOLIN⁵ für Serum, nach BENEDICT-FRANKE⁶ für kleine Urinmengen.

Die methylierten Purine.

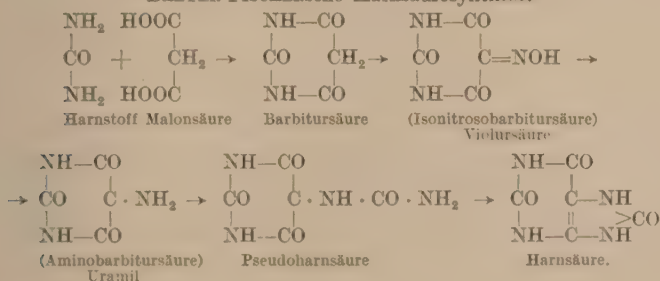
Von den methylierten Purinen ist keines im tierischen Organismus vorgebildet. Nur die Methylxanthine haben pharmakologische Bedeutung. Es sind dies das 3-7-Dimethylxanthin (Theobromin), das 1-3-Dimethylxanthin (Theophyllin) und das 1-3-7-Trimethylxanthin (Coffein). Ihr Vorkommen im Harn ist immer auf Zufuhr von Tee oder Kaffee zurückzuführen.

Die Synthese der Purine.

Der erste synthetische Versuch LIEBIGS und WÖHLERS⁷, die Harnsäure aus Uramil und Cyansäure aufzubauen, mißlang. 25 Jahre später nahm ADOLF VON BAEYER⁸ den synthetischen Gedanken LIEBIGS abermals auf und brachte Uramil und cyansaures Kali in Reaktion. Das Reaktionsprodukt war die Pseudoharnsäure, eine Substanz, die sich nurmehr um ein Wassermolekül von der wirklichen Harnsäure unterschied. Den Ringschluß der Pseudoharnsäure unter Wasserantritt zur Harnsäure herbeizuführen, gelang EMIL FISCHER⁹ erst 30 Jahre später, indem er Pseudoharnsäure mit Oxalsäure verschmolz. Eine Synthese der Harnsäure war zwar schon im Jahre 1882 von HORBACZEWSKI¹⁰ durch Schmelzen von Glykokoll und Harnstoff und von BEHREND¹¹ durchgeführt worden, welcher

Synthese der Harnsäure (2.6.8-Trioxypurin).

BAEYER-FISCHERSche Harnsäuresynthese.



¹ ABDERHALDEN: Biologische Arbeitsmethoden.

² NEUBERG, C.: Der Harn **1**. Berlin: Julius Springer 1911.

³ NEUBERG: „Der Harn“, S. 115. Berlin: Julius Springer 1911.

⁴ KRÜGER, M. u. I. SCHMID: Hoppe-Seylers Z. **34**, 549 (1902).

⁵ FOLIN, OTTO: J. of biol. Chem. **54**, 153 (1922); **60**, 473 (1924).

⁶ BENEDICT u. FRANKE: J. of biol. Chem. **52**, 387 (1922).

⁷ LIEBIG und WÖHLER: L's Annalen der Chemie. **26**, 2753 (1893).

⁸ BAEYER, A. VON: Ges. Werke. **1**. Braunschweig: Vieweg & Sohn 1905.

⁹ FISCHER, EMIL: Zitiert auf S. 1049.

¹⁰ HORBACZEWSKI, J.: Mschr. Chem. **10**, 624 (1889); **12**, 221 (1891).

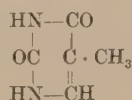
¹¹ BEHREND, ROB.: Liebigs Ann. **229**, 11 (1885); **333**, 141 (1904).

Acetessigester und Harnstoff kombinierte, über das so entstehende Methyluracil zur Isodialursäure gelangte und diese dann mit Harnstoff zur Harnsäure vereinigte. Aber keine dieser Synthesen gewährte einen so klaren Einblick in die Struktur der Harnsäure als die BAEYER-FISCHER-Synthese.

Von dieser Synthese ausgehend arbeitete EMIL FISCHER¹ die ganze Purin-Gruppe durch. In der Hauptsache benutzte er 5 Methoden: 1. Synthese der Harnsäure und ihrer Methylderivate aus der einfachen und methylierten Pseudoharnsäure; 2. die direkte Methylierung der Harnsäure und der Xanthine; 3. die Verwandlung der Harnsäure und der Dioxypurine in Chloride durch Einwirkung von Chlorphosphor; 4. Die Überführung der Chlorverbindungen in Oxy-, Thio- und Aminoderivate; 5. die Reduktion der Chlorpurine durch Jodwasserstoff oder Zinkstaub zu den entsprechenden Wasserstoffverbindungen. Mit Hilfe dieser Methoden ist es EMIL FISCHER gelungen, die in den Nucleinsäuren vorgebildeten Aminopurine, Adenin und Guanin, die aus den Aminopurinen entstandenen Oxypurine, Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure, die methylierten Xanthine, Theobromin, Theophyllin und Coffein auf synthetischem Wege herzustellen.²

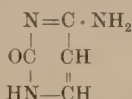
2. Die in den Nucleinsäuren vorgebildeten Pyrimidine.

Thymin, (2,6-Dioxy-5-Methylpyrimidin) $C_5H_6N_2O_2$



Das Thymin ist von ALBRECHT KOSSEL und NEUMANN³ als Spaltstück der Thymusnucleinsäure gefunden worden. Das Thymin ist ein sehr schön krystallisierender Körper, der erst über 300° schmilzt. Es wird durch die Reaktion von BAUDISCH und TREAT B. JOHNSON⁴ nachgewiesen. Das Thymin ist nur in der tierischen Nucleinsäure enthalten, es fehlt in den pflanzlichen Nucleinsäuren.

Cytosin, 2-Oxy-6-Aminopyrimidin, $C_4H_5N_3O$



Das Cytosin wurde von KOSSEL und NEUMANN⁵ aus tierischer Nucleinsäure gewonnen. Es ist auch als Baustein der pflanzlichen Nucleinsäuren in diesen vorgebildet. Zur Isolierung eignet sich sein Pikrat. Es gibt eine Farbreaktion mit Bromwasser, die von WHEELER und JOHNSON⁶ angegeben wurde, die gleiche Reaktion gibt auch Uracil.

Uracil, 2-6 Dioxypyrimidin, $C_4H_4N_2O_2$



¹ FISCHER, EMIL: Zitiert auf S. 1049.

² S. Literatur und Methodik in Abderhaldens Biochem. Handlexikon **10**, 121 (1923).

³ KOSSEL, A. u. ALBERT NEUMANN: Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 2753 (1893).

⁴ BAUDISCH u. JOHNSON: Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 18 (1922).

⁵ KOSSEL u. NEUMANN: Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 2215 (1894).

⁶ WHEELER u. JOHNSON: J. of biol. Chem. **3**, 183 (1907).

Das Uracil wurde von ASCOLI¹ im KOSSELSchen Laboratorium aus Hefenucleinsäure gewonnen. In der tierischen Nucleinsäure ist das Uracil nicht präformiert, in der Hefenucleinsäure ist es sicher vorhanden (LEVENE, THANNHAUSER). Das Uracil gibt keine charakteristischen Derivate, es zeigt die beim Cytosin angegebene Farbreaktion nach WHEELER und JOHNSON².

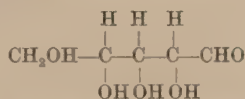
Eine quantitative Bestimmung der Pyrimidine und eine Trennung der Pyrimidine nach einem Verfahren, wie es bei der Bestimmung der Purine möglich ist, kennen wir bisher nicht. Die in den Nucleinsäuren vorgebildeten Pyrimidine sind alle nach der von KUTSCHER³ angegebenen Methode mit Silber und Baryt fällbar.

3. Die in den Nucleinsäuren vorgebildeten Kohlehydrate.

Die beiden großen Gruppen, pflanzliche und tierische Nucleinsäuren, unterscheiden sich durch die in ihnen enthaltenen Kohlehydrate und kohlehydratähnlichen Komplexe. Während schon sehr bald erkannt wurde, daß in den pflanzlichen Nucleinsäuren ein 5-Zucker, eine Pentose, vorgebildet ist, ist man über das Molekül des in der tierischen Nucleinsäure enthaltenen Zuckerkomplexes bis heute noch vollständig im Unklaren. Es gibt zwar auch im tierischen Organismus Nucleinsäuren, die pentosehaltig sind. Dies sind aber keine „echten Nucleinsäuren“ (Polynucleotide), sondern einfache Nucleinsäuren (Mononucleotide), welche nur einen Purin-Kohlehydrat-Phosphorsäure-Komplex enthalten. Es sind dies die aus der Muskelsubstanz gewonnene Inosinsäure und die in der Bauchspeicheldrüse neben einer echten tierischen Nucleinsäure vorkommende Guanylsäure.

Die ersten Angaben über den in den pflanzlichen Nucleinsäuren vorkommenden Kohlehydratkomplex machte KOSSEL⁴ durch den Nachweis furfuroilbildender Gruppen.

Bald darauf konnte HAMMARSTEN⁵ aus Guanylsäure ein Osazon herstellen. E. SALKOWSKI⁶ identifizierte dieses Osazon als das Osazon einer Pentose. C. NEUBERG^{7, 8} sprach die in Inosinsäure und Guanylsäure enthaltene Pentose als eine l-Xylose an, während HAISER und WENZEL⁹ zeigen konnten, daß die Pentose keine Xylose und keine Arabinose ist. Erst P. A. LEVENE¹⁰ und seine Mitarbeiter konnten die Natur der Pentose als eine bis dahin noch unbekannte Pentose, die d-Ribose, einwandfrei feststellen.



Die von LEVENE¹⁰ und seinen Mitarbeitern erstmals aus der Hefenucleinsäure analytisch gewonnene d-Ribose wurde von VAN EKENSTEIN und BLANKSMA¹¹ synthetisch hergestellt. Schmelzpunkt 87°. $[\alpha]_D = -19,5^\circ$. Bildet mit p-Bromphenylhydrazin ein Osazon, S. P. 180–185°.

¹ ASCOLI, ALBERTO: Hoppe-Seylers Z. **31**, 169 (1900).

² WHEELER u. JOHNSON: Zitiert auf S. 1054.

³ KUTSCHER, FR.: Hoppe-Seylers Z. **38**, 170 (1903).

⁴ KOSSEL: Pflügers Arch. **1893**, 157–380.

⁵ HAMMARSTEN: Hoppe-Seylers Z. **19**, 19 (1894).

⁶ SALKOWSKI, E.: Hoppe-Seylers Z. **21**, 555 (1899).

⁷ NEUBERG, C.: Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 1467 (1902).

⁸ NEUBERG, C.: Biochem. Z. **5**, 438 (1907).

⁹ HAISER u. WENZEL: Mschr. Chem. **29**, 157; **30**, 157.

¹⁰ LEVENE, P. A. u. W. A. JACOBS: Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 1201, 2102, 2469, 2474, 3247.

¹¹ EKENSTEIN, W. VAN u. BLANKSMA: Chem. Weekblad **6**, 373 (1909).

Bei der sauren Spaltung der pflanzlichen Nucleinsäure wird die Aldehydgruppe der Pentose frei. Die saure Hydrolysenflüssigkeit zeigt die charakteristischen Reaktionen einer Aldose (TROMMER, Osazonbildung). Die saure Hydrolysenflüssigkeit der tierischen Nucleinsäure zeigt diese Reaktionen nicht.

Über die Kohlehydratgruppe der tierischen Nucleinsäure weiß man nur, daß bei der Hydrolyse mit starker Schwefelsäure Lävulinsäure entsteht. Dieser Befund ist von A. KOSSEL¹ erhoben, der aus der schwefelsauren Hydrolysenflüssigkeit die Lävulinsäure mit Äther extrahierte. Weder Hydrolysen mit schwachen Säuren, noch Hydrolysen bei niedriger Temperatur, noch fermentative Spaltungen haben es bisher ermöglicht, ein Kohlehydrat oder einen kohlehydratähnlichen Komplex zu isolieren. Die Angaben von STEUDEL^{2,3} durch Spaltung mit Salpetersäure eine zuckersäureähnliche Substanz, die er Epizuckersäure nennt, erhalten zu haben, ist bisher nicht bestätigt.

Ich habe bereits erwähnt, daß in keiner Hydrolysenflüssigkeit von tierischer Nucleinsäure bisher ausgesprochene Aldehydreaktionen zu erzielen waren. Auch die Angaben FEULGENS, bei der milden sauren Hydrolyse eine Thyminsäure, die mit 2 Molekülen Phenylhydrazin sich verbindet, erhalten zu haben, scheint mir nicht beweisend, da auch die Phosphorsäure des Moleküls mit Phenylhydrazin Salze geben kann. Auch die von FEULGEN⁴ gefundene Reaktion der aufgespaltenen tierischen Nucleinsäure mit fuchsin-schweflicher Säure ist eine zu vieldeutige Reaktion, um prinzipiell als Aldehydreaktion angesprochen zu werden. Der Umstand, daß die Orzinreaktion mit dem BIALSchen Reagens bei pflanzlichen und bei tierischen Nucleinsäuren verschieden verläuft, sagt zwar, daß in beiden Nucleinsäuren verschiedene Kohlehydratkomplexe vorhanden sind, sagt aber über die Natur des in der tierischen Nucleinsäure enthaltenen Komplexes nichts aus. Auch die Elementaranalyse der Thymusnucleinsäure gibt bei dem hohen Molekulargewicht der Substanz keinen Anhaltspunkt über das im Molekül enthaltene Kohlehydrat. Zudem ist die Anzahl der C-Atome bis heute noch nicht festgelegt, da ja die Analysenkörper nicht krystallisiert gewonnen wurden. Neuerdings hat FEULGEN auf 2 Reaktionen hingewiesen, welche die Thymusnucleinsäure schon nach kurzer, milder, saurer Hydrolyse gibt. Nach Abspaltung der Purine zeigt der auf diese Weise verbleibende Rest eine ausgesprochene grüne Fichtenspanreaktion und eine Reaktion mit fuchsin-schweflicher Säure. Die Reaktion mit fuchsin-schweflicher Säure soll nur echten Aldehyden zukommen. Es ist aber nicht einzusehen, auf welche Weise bei der milden sauren Hydrolyse ein echter Aldehyd entstehen soll, der zwar einer Aldose angehören würde, aber die sonstigen Reaktionen einer Aldose nicht gibt.

Nach den bisherigen Feststellungen können wir über die Natur des Kohlehydratkomplexes nur soviel aussagen, daß es mit großer Wahrscheinlichkeit kein gewöhnlicher Zucker ist. Es scheint die Möglichkeit, daß wir in der tierischen Nucleinsäure einen ringförmigen Kohlehydratkomplex vorgebildet haben, wahrscheinlicher, als die bisher noch unbegründete Annahme einer einfachen Hexose.

4. Die in den Nucleinsäuren vorgebildete Phosphorsäure.

Seit der Entdeckung der Nucleine durch MIESCHER weiß man, daß die Nucleinsäuren Phosphorsäure enthalten. Nach den bisher vorliegenden Analysen scheint auf je ein Molekül Purin oder Pyrimidin ein Molekül Orthophosphorsäure zu treffen.

¹ KOSSEL u. NEUMANN: Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 2215 (1897).

² STEUDEL, H.: Hoppe-Seylers Z. **50**, 538 (1907).

³ STEUDEL, H.: Hoppe-Seylers Z. **52**, 62 (1907).

⁴ FEULGEN, R.: Hoppe-Seylers Z. **92**, 154 (1914); **100**, 241 (1919).

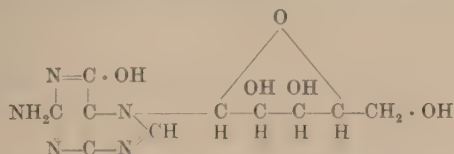
B. Über die Verkettung der Bausteine der Nucleinsäure im Nucleotid-Molekül.

Während BURIAN¹, NEUBERG und BRAHM² noch annehmen, daß die Phosphorsäure mit ihren sauren Valenzen gleichzeitig an der Puringruppe und an der Kohlehydratgruppe verankert ist, brachten die LEVENESchen Forschungen mit einem Schlag neue Gesichtspunkte in die Nucleinsäurechemie. Es gelang LEVENE und JACOBS³ durch ammoniakalische Hydrolyse aus der Hefenucleinsäure krystallisierte Komplexe zu isolieren, welche nur aus Purinen oder Pyrimidinen und den in der Hefenucleinsäure vorgebildeten Pentosen bestanden. LEVENE und JACOBS nannten diese Komplexe Nucleoside. Das erste derartige Nucleosid wurde aus der Inosinsäure gewonnen, das Inosin (Hypoxanthosin).

Der Zucker (d-Ribose) sitzt in glycosidartiger Bindung an dem Purinkern. Das Glycosid enthält keine freie Aldehydgruppe, sondern ist in der γ -Cycloform zu schreiben. Die Frage, ob die Glycosidbindung am 7-Stickstoff oder 8-Kohlenstoff des Purinrings erfolgt, wurde von HANS FISCHER⁴ diskutiert. FISCHER konnte zeigen, daß die Azofarbstoffe der Purine keine Diazoamino-, sondern richtige Azofarbstoffe sind, die am 8-Kohlenstoff sitzen. Wenn C 8 im Purinring besetzt ist, findet keine Kuppelung statt. Da Nucleoside und Nucleinsäuren nicht kuppeln, könnte man geneigt sein, die Glycosidbindung bei C 8 anzunehmen. Die synthetischen Arbeiten von E. FISCHER und HELFERICH⁵ zeigten aber, daß die Glycoside bei C 8 nicht so leicht hydrolysierbar sind als die Glycoside, bei denen der Zuckerrest im Purinring an N 7 sitzt. Es dürfte demnach die Glycosidbindung in der oben wiedergegebenen Formulierung von LEVENE vorläufig die größte Wahrscheinlichkeit haben.

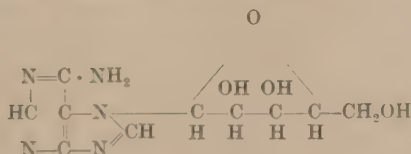
1. Purin-Nucleoside.

Im Hefenucleinsäure-Molekül sind Guanosin und Adenosin vorgebildet. Das Guanosin (Guanin-d-Ribosid, $C_{10}H_{13}O_5N_5$)



Das Guanosin entsteht aus der Hefenucleinsäure durch ammoniakalische Hydrolyse unter Druck. Es krystallisiert in schönen feinen Nadeln und ist in Wasser schwer löslich (LEVENE⁶).

Adenosin (Adenin-d-Ribosid, $C_{10}H_{13}N_5O_4$)



¹ BURIAN: Hoppe-Seylers Z. **42**, 297 (1904).

² NEUBERG u. BRAHM: Biochem. Z. **1907**.

³ LEVENE, P. A. u. W. JACOBS: Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 27 (1908); **42**, 335, 1198, 2469, 2474, 2703 (1909); **43**, 3162 (1910); **44**, 740 (1911).

⁴ FISCHER, H.: Hoppe-Seylers Z. **60**, 60 (1909).

⁵ FISCHER, E. u. HELFERICH: Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 210 (1914).

⁶ LEVENE, P. A. u. JACOBS: Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 3154 (1910).

Das Adenosin entsteht bei der gleichen Hydrolyse wie das Guanosin, es ist in Wasser leicht löslich und krystallisiert ebenfalls in feinen Nadelchen. Außer in der Hefenucleinsäure kommen diese Nucleoside noch in den Pflanzen (Guanosin, Vernin) vor. Ferner ist das Guanosin noch in den einfachen Nucleinsäuren, Guanylsäure und das Adenosin in der Adenylsäure (Adenosinphosphorsäure) vorgebildet.

Behandelt man Adenosin und Guanosin mit Natriumnitrit in essigsaurer Lösung, so werden beide Substanzen desamidiert und es entstehen das Hypoxanthin-d-Ribosid $C_{10}H_{12}N_4O_5$ und das Xanthosin, Xanthin-d-Ribosid $C_{10}H_{12}O_6N_4$. Das Hypoxanthosin = Inosin ist in der einfachen Nucleinsäure, der Inosinsäure, vorgebildet. Das Xanthosin ist in keiner Nucleinsäure vorgebildet, es kann lediglich durch Desamidierung des Guanosin im Reagenzglas erhalten werden.

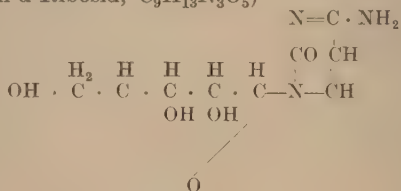
Ein Ribosid der Harnsäure ist nicht bekannt. Es dürfte, wie die synthetischen Untersuchungen von E. FISCHER und HELFERICH¹ erweisen, in wäßriger Lösung unbeständig sein und in Harnsäure und Zucker zerfallen. FISCHER konnte zeigen, daß je höher oxydiert das Purin ist, desto unbeständiger und leicht zersetzlich die entsprechenden Purinzuckerverbindungen in wäßriger Lösung sich verhalten.

Purinhexoside konnten bisher aus tierischen Nucleinsäuren mit Sicherheit analytisch nicht gewonnen werden. Die Angabe von LEVENE und JACOBS² aus Thymusnucleinsäure durch fermentative Hydrolyse Guaninhexosid erhalten zu haben, ist von anderen Forschern bisher nicht bestätigt worden. Die ammoniakalische Hydrolyse, die bei den pflanzlichen Nucleinsäuren zu den Purinribosiden führt, verläuft bei den tierischen Nucleinsäuren anscheinend ganz anders und läßt keine Nucleoside entstehen.

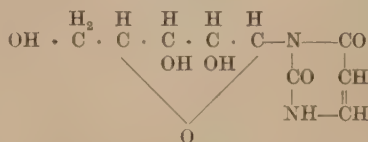
Wenn gleich Purinhexoside analytisch nicht dargestellt werden konnten, ist es auf synthetischem Wege FISCHER und HELFERICH¹ gelungen, derartige Substanzen zu erhalten. Es wurden außer Adenin-, Hypoxanthin-d-Glycosid, die Glycoside der Methylxanthine Theophyllin und Theobromin mit Hexosen, sowie mit Pentosen gewonnen. Diese Substanzen haben ähnliche Eigenschaften wie die in den pflanzlichen Nucleinsäuren vorgebildeten Pentoside; sie sind entgegen anderen Glycosiden mit den geläufigen Fermenten Emulsin oder Hefeenzymen nicht spaltbar.

2. Pyrimidin-Nucleoside.

Zytidin (Zytosin-d-Ribosid, $C_9H_{13}N_3O_5$)



Uridin (Uracil-d-Ribosid, $C_9H_{12}O_6N_2$)



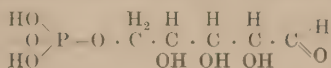
¹ FISCHER, E. u. HELFERICH: Zitiert auf S. 1057.

² LEVENE u. JACOBS: J. of biol. Chem. **12**, 377 (1912).

Zytidin und Uridin wurden von LEVENE und JACOBS¹ durch ammoniakalische Hydrolyse aus pflanzlichen Nucleinsäuren gewonnen. Die Pyrimidinriboside sind gegen salzsaure Hydrolyse (LEVENE und LA FORGE²) und auch gegen fermentative Hydrolyse (LEVENE und MEDIGRECEANU³) viel weniger beständig als die Purinriboside. Die Glycosidbindung sitzt an C 4 des Pyrimidinrings, wie bereits LEVENE und LA FORGE wahrscheinlich machen konnten. In einer Reihe sehr interessanter synthetischer Arbeiten in der Pyrimidinreihe konnten TREAT B. JOHNSON^{4,5} und seine Mitarbeiter die Ansicht festigen, daß die Glycosidbindung in 4-Stellung des Pyrimidinkerns sitzt. Die gleichen Autoren konnten zwar Pyrimidinnucleoside synthetisch herstellen, jedoch ist die Synthese der in den Nucleinsäuren vorgebildeten Pyrimidinnucleoside bisher nicht gelungen.

3. Zucker-Phosphorsäure-Ester.

Nachdem LEVENE und JACOBS⁶ durch die Darstellung der Purin- und Pyrimidinnucleoside die Verkettung des Kohlehydrates in den pentosehaltigen Nucleinsäuren mit den Purinen und Pyrimidinen in glycosidartiger Bindung erwiesen hatten, gelang es den gleichen Forschern⁶ zu zeigen, daß in den einfachen Nucleinsäuren die Phosphorsäure mit der endständigen CH₂OH-Gruppe des Kohlehydrates in Esterbindung verkettet ist. Den Forschern gelang es, durch milde saure Hydrolyse mit 1proz. Salzsäure in der Hitze aus der Inosinsäure (Hypoxanthosinphosphorsäure) das Purin abzuspalten und den verbleibenden Rest als Ribosephosphorsäure zu krystallisieren. *d*-Ribosephosphorsäure C₅H₁₁O₈P



wurde als krystallisiertes Bariumsalz erhalten; sie kann weiter zur Phosphorribosesäure oxydiert werden.

Ein Kohlehydratphosphorsäurekomplex aus tierischen Nucleinsäuren zu isolieren, ist bisher ebensowenig gelungen, als die Darstellung von entsprechenden Puringlycosiden der tierischen Nucleinsäure.

C. Die einfachen pentosehaltigen Nucleinsäuren des tierischen Organismus.

1. Die Inosinsäure wurde von LIEBIG⁷ bereits im Jahre 1847 aus Fleisch-extrakt gewonnen. LIEBIG erkannte die Natur dieses Körpers nicht. Erst die Untersuchungen von HAISER⁸ und später die Untersuchungen von NEUBERG und BRAHM⁹ zeigten, daß die Inosinsäure aus Hypoxanthin, einer Pentose und Phosphorsäure zusammengesetzt ist. Die bereits erwähnten Arbeiten von LEVENE und W. A. JACOBS¹⁰ führten zur Darstellung des Purinnucleosids Inosin (Hypoxanthosin) und des Ribosephosphorsäureesters. Damit war der molekulare

¹ LEVENE u. JACOBS: Zitiert auf S. 1057.

² LEVENE: J. of biol. Chem. **60**, 693, 707, 717 (1924). — LEVENE u. LA FORGE: Ber. **45**, 608.

³ LEVENE u. MEDIGRECEANU: J. of biol. Chem. **9**, 389 (1911).

⁴ TREAT B. JOHNSON u. CHERNOFF: J. of biol. Chem. **14**, 307 (1913).

⁵ JOHNSON u. CHERNOFF: J. amer. chem. Soc. **35**, 585 (1913); **36**, 1891 (1915); **37**, 2144 (1915).

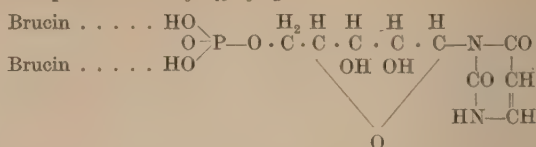
⁶ LEVENE, P. A. u. W. A. JACOBS: Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 746 (1911).

⁷ LIEBIG, JUSTUS: Liebigs Ann. **62**, 317 (1847).

⁸ HAISER, F.: Mscht. Chem. **10**, 190 (1895); **29**, 157 (1907); **30**, 147 (1909).

⁹ NEUBERG, C. u. R. BRAHM: Biochem. Z. **5**, 438 (1907).

¹⁰ LEVENE u. W. A. JACOBS: Ber. **42**, 335 (1909).

d) Uridin-Phosphorsäure $C_9H_{13}O_9N_2P$ 

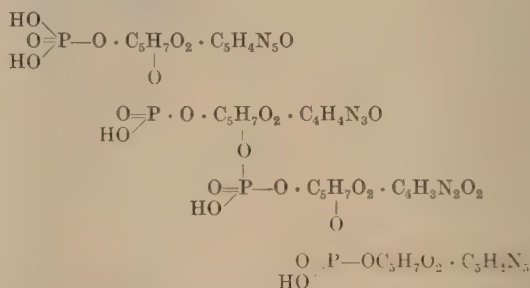
Die Uridinphosphorsäure wurde erstmals von THANNHAUSER und DORFMÜLLER¹ als Brucinsalz, dann von LEVENE² als freie Säure krystallisiert erhalten. Das Brucinsalz der Uridinphosphorsäure ist das schwerlöslichste der ganzen Reihe, deshalb ist es am leichtesten isolierbar.

D. Höher molekulare Spaltstücke der Hefenucleinsäure, Di- und Tri-Nucleotide.

JONES und READ³ haben ein Adenin-Urazil-Dinucleotid und ein Urazil-Zytosin-Dinucleotid aus der Hefenucleinsäure erhalten. Nach den Untersuchungen von LEVENE sind diese Dinucleotide Gemische von einfachen Nucleotiden. Das gleiche wurde von dem von THANNHAUSER und DORFMÜLLER⁴ isolierten Trinucleotid, der Triphosphornucleinsäure, behauptet (LEVENE, FEULGEN). Es gelang aber weder LEVENE⁵ noch FEULGEN⁶, die der Triphosphornucleinsäure entsprechenden Mengen von Mononucleotiden durch die gleiche Hydrolyse der Hefenucleinsäure zu erhalten.

E. Über den Aufbau der pflanzlichen Nucleinsäuren (Hefenucleinsäuren).

Die Hefenucleinsäure ist ein Tetranucleotid. Sie ist aus den auf S. 1061 u. 1062 besprochenen 4 einfachen zwei Purin- und zwei Pyrimidinnucleotiden zusammengesetzt. Nach LEVENE⁷ hängen die einzelnen Mononucleotidkomplexe derartig zusammen, daß die Phosphorsäure esterartig in je einen Kohlehydratkomplex zweier Mononucleotide verankert ist.



THANNHAUSER nimmt eine Formel an für das Gesamtmolekül, in der auf je 1 Mol Triphosphornucleinsäure 1 Mol Mononucleotid vorhanden ist. Während in

¹ THANNHAUSER, S. J. u. DORFMÜLLER: Hoppe-Seylers Z. **104**, 65 (1918).

² LEVENE, P. A.: J. of biol. Chem. **41**, 19, 183 (1920).

³ JONES u. READ: J. of biol. Chem. **29**, 111 (1916).

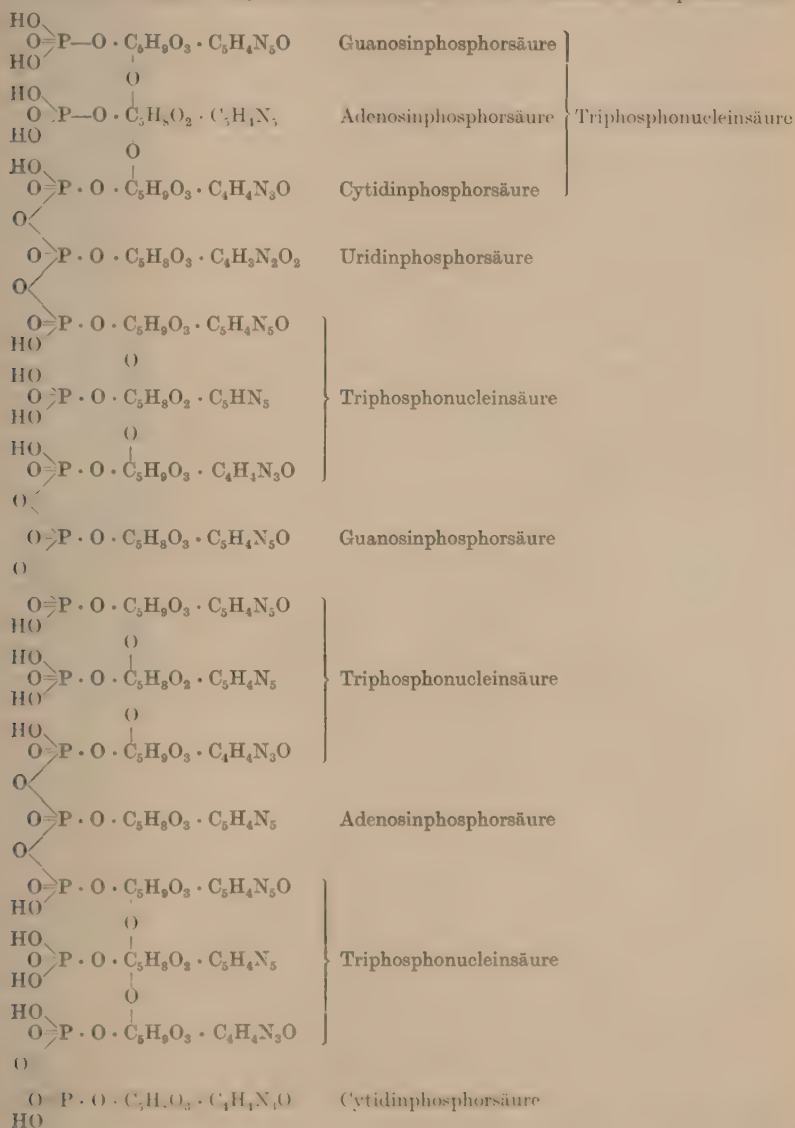
⁴ THANNHAUSER, S. J. u. DORFMÜLLER: Hoppe-Seylers Z. **100**, 121 (1917).

⁵ LEVENE: J. of biol. Chem. **43**, 379 (1920).

⁶ FEULGEN u. ROSENBECK: Hoppe-Seylers Z. **1922**.

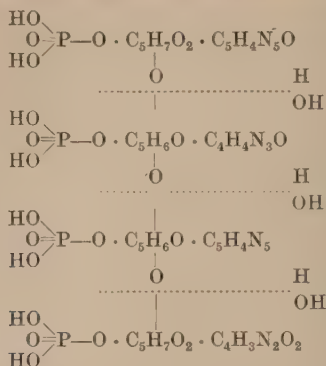
⁷ LEVENE, P. A.: J. of biol. Chem. **33**, 425 (1918); **40**, 415 (1919).

der Triphosphornucleinsäure die 3 Mononucleotide durch Sauerstoffbrücken der Kohlehydrate verknüpft sind, sind die Mononucleotide nur durch Phosphorsäureanhydridbindungen im großen Molekül mit den Trinucleotidkomplexen ver-



kettet. Diese Formel drückt die experimentelle Tatsache aus, daß bei milder ammoniakalischer Hydrolyse sowohl die 4 Mononucleotide, als auch ein Trinucleotidkomplex entstehen. Es muß aber zugegeben werden, daß die Triphosphornucleinsäure, solange sie nicht krystallisiert erhalten wird, als chemisches Individuum nicht sicher erwiesen ist.

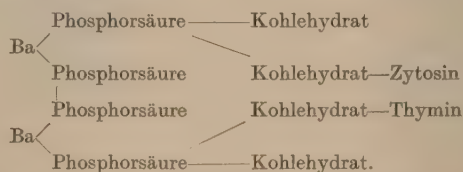
W. JONES nimmt auf Grund seiner Untersuchungen folgende Formel der Hefenucleinsäure an.



F. Einfache Spaltstücke der Thymusnucleinsäure.

Durch Spaltung der Thymusnucleinsäure mit 2proz. Schwefelsäure haben LEVENE und JACOBS¹ eine Thyminhexosediphosphorsäure und eine Zytosinhexosediphosphorsäure isoliert. THANNHAUSER und OTTENSTEIN² konnten durch pikrinsaure Hydrolyse der Thymusnucleinsäure die gleichen Diphosphorsäuren und die entsprechenden Monophosphorsäuren, die Thyminhexosephosphorsäure und die Zytosinhexosephosphorsäure als krystallisierte Brucinsalze gewinnen. Ich unterlasse es, Konstitutionsformeln dieser Substanzen anzuschreiben, da man über den in ihrem Moleküle enthaltenen Zucker noch vollständig im Unklaren ist. Die Analysen der Nucleinsäuren stimmen zwar auf eine Hexose, was aber bei der Größe des Moleküles eines Brucinsalzes nicht als beweisend angegeben werden kann.

Als Thyminsäure, die zuerst von KOSSEL³ und NEUMANN⁴ dargestellt wurde, bezeichnen STEUDEL und neuerdings FEULGEN⁵ einen Körper, dem FEULGEN folgende Konstitution zuschreibt:



Die Einheitlichkeit dieser Substanz ist nach den Untersuchungen von THANNHAUSER und OTTENSTEIN² fraglich, es dürfte sich wahrscheinlich um Gemische von Pyrimidinnucleotiden handeln.

G. Über den Aufbau des Polynucleotid-Moleküls der Thymusnucleinsäure.

Während bei der Hefenucleinsäure durch die milde alkalische Hydrolyse einfache Mononucleotide erhalten wurden und so der Aufbau des pflanzlichen

¹ LEVENE u. JACOBS: J. of biol. Chem. **12**, 411 (1912).

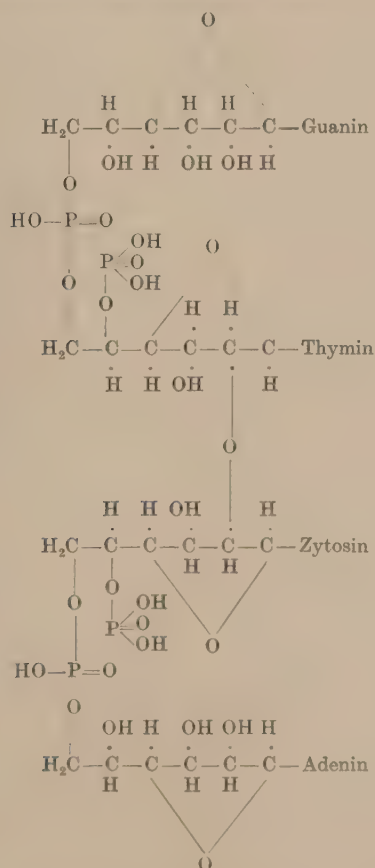
² THANNHAUSER, S. J. u. OTTENSTEIN: Hoppe-Seylers Z. **144**, 39 (1921).

³ KOSSEL u. NEUMANN: Hoppe-Seylers Z. **22**, 74 (1896).

⁴ NEUMANN: Arch. f. Physiol. **1898**, 374; **1899**, 552.

⁵ FEULGEN: Chemie der Nucleinstoffe, S. 301.

Polynucleotid-Moleküls kargestellt werden konnte, während ferner durch Hydrolyse der, aus den einfachen Nucleinsäuren erhaltenen Nucleoside, die darin vorgebildete Pentose und ihre Verankerung an den Purinen und Pyrimidinen kargestellt werden konnte, fehlt uns bis heute bei der tierischen Nucleinsäure jedweder Hinweis auf den molekularen Aufbau. Die gleichen Methoden, die LEVENE die ausgezeichneten Resultate bei der pflanzlichen Nucleinsäure gewinnen ließen, versagen, wenn man sie auf die tierische Nucleinsäure anwendet. Aus dieser experimentellen Tatsache muß man schließen, daß der molekulare Aufbau der tierischen Nucleinsäure ein anderer ist als bei der pflanzlichen Nucleinsäure. Zudem ist man über die Natur des in der tierischen Nucleinsäure enthaltenen Kohlehydratkomplexes noch vollständig im Unklaren. Wenn LEVENE¹ im Jahre 1912 die folgende Formel für die Thymusnucleinsäure aufstellt:



so erscheint sie heute aus den eben besprochenen Gründen ebenso hypothetisch wie damals. Besonders die Formulierung des Zuckerkomplexes ist darin unbewiesen. Sicherlich ist es keine einfache Hexose, wie diese Formel vermuten

¹ LEVENE u. JACOBS: Zitiert auf S. 1064.

ließe. Auch die von FEULGEN gegebene Formulierung nimmt im Molekül der tierischen Nucleinsäure 4 Kohlehydratkomplexe an.

Na-Phosphorsäure-Kohlehydrat-Guanin,

Na-Phosphorsäure-Kohlehydrat-Cytosin,

Na-Phosphorsäure-Kohlehydrat-Thymin,

Na-Phosphorsäure-Kohlehydrat-Adenin

uns sagt.

Nach den neueren Arbeiten von THANNHAUSER und BLANCO¹ scheint es fraglich, ob die Purine im Molekül der Thymusnucleinsäure überhaupt in Nucleotidbindung verankert sind. Die Purine und entsprechende Mengen von Phosphorsäuren werden aus dem Molekül der tierischen Nucleinsäuren durch hydrolytische Agentien sehr leicht abgespalten, ohne daß ein entsprechender zuckerähnlicher Komplex in der Hydrolysenflüssigkeit sich auffinden ließe. Der nach der Abspaltung der Purine und der Phosphorsäure hinterbleibende Rest, der aus einem Gemisch von Pyrimidinzuckerphosphorsäuren (Thyminsäure) besteht, gibt starke Orzinreaktion. Die Pyrimidine dürften demnach mit einem Kohlehydratkomplex und der Phosphorsäure in nucleotidartiger Bindung verkettet sein. Es ist aber bisher noch unklar, in welcher Weise die Purine an diesem stabileren Molekülteil in dem großen Molekül der tierischen Nucleinsäuren zusammengefügt sind.

H. Allgemeines über die tierische Nucleinsäure.

Zur Darstellung von tierischer Nucleinsäure wird am besten die Methode von NEUMANN² benutzt. FEULGEN³ gibt eine gute Modifikation an, die zur vollständigen Abspaltung des Eiweißes Pankreatinlösung benutzt. Früher machte man nach dem Vorschlag von NEUMANN eine Unterscheidung zwischen a- und b-Nucleinsäure, die beiden Thymusnucleinsäuren sollten polymer sein. Als chemische Unterscheidung gibt NEUMANN an, daß a-Nucleinsäure als Natriumsalz in 5proz. Lösung gelatinisiert, während sich die b-Nucleinsäure als Natriumsalz nicht gelatinieren läßt. Die a-Form läßt sich in die b-Form überführen durch Erhitzen mit Wasser und durch Erhitzen mit Lauge. Beide Vorgänge sind hydrolytische Prozesse, die Wasser in das Molekül einführen. Es erscheint wenig wahrscheinlich, daß die beiden Formen polymer sind. Es dürfte vielmehr dem chemischen Eingriff entsprechen, wenn man annimmt, daß durch den hydrolytischen Vorgang ein größeres Molekül in ein kleineres verwandelt wird, was sehr leicht durch Einführung von Wasser in die Phosphorsäureanhydridbindungen bewerkstelligt werden dürfte. Für die experimentellen Arbeiten geht man am besten von der b-Nucleinsäure aus, indem man schon bei der Darstellung auf die b-Nucleinsäure hinarbeitet. Die elementare Zusammensetzung der tierischen Nucleinsäure gibt STEUDEL als Kupfersalz mit $C_{40}H_{53}N_{15}O_{26}P_4Cu_2$ an. Die Aufstellung einer derartigen Formel ist bislang bei dem amorphen Zustand des Analysenpräparats nicht als endgültig anzusehen. Die nach obiger Darstellung erzielten Präparate der Thymusnucleinsäure sind zwar als Ausgangsmaterial für die Konstitutionsforschung und für Stoffwechselversuche als leidlich konstant anzusehen, dürften aber als Analysenmaterial, wenn sie auch noch so oft umgefällt sind, nicht genügen.

¹ THANNHAUSER u. BLANCO: Zitiert auf S. 1049.

² NEUMANN: Arch. Anat. u. Physiol. 1898, 374; 1899, Suppl. 552.

³ Siehe FEULGEN: Chemie u. Physiol. d. Nucleinstoffe 1923, 301.

Die Gruppierung und Einteilung der Nucleinsäure geschieht nach ihrer Herkunft aus dem Pflanzen- oder Tierreich in pflanzliche und tierische Nucleinsäuren. Man kennt nur jeweils einen Typus von Polynucleotiden, deren typische Vertreter die Hefenucleinsäure für die pflanzlichen Polynucleotide und die Thymusnucleinsäure für die tierischen Polynucleotide ist. Nach unseren Kenntnissen ist die Zusammensetzung aller tierischen Nucleinsäuren mit der Zusammensetzung der aus der Thymus gewonnenen Nucleinsäure identisch. Es ist daher zweckmäßig, die Thymusnucleinsäure als gleichbedeutend mit tierischer Nucleinsäure zu setzen. Die Bezeichnung Thymonucleinsäure als Klassenvertreter an Stelle von Thymusnucleinsäure aus historischen Gründen erscheint nicht glücklich.

Es sei hier noch einmal hervorgehoben, daß die pentosehaltigen Mononucleotide, Guanylsäure und Adenylsäure, die sich im tierischen Organismus, und zwar die erstere im Pankreas, die letztere im Muskel finden, nicht in die Gruppenbezeichnung „tierische Nucleinsäure“ mit einbezogen werden, da der Name tierische Nucleinsäure für den Polynucleotidkomplex, als deren Prototyp die Thymusnucleinsäure gilt, vorbehalten bleiben soll.

I. Die Bedeutung der Nucleinsäuren im Zellstoffwechsel.

Die Bedeutung der Nucleinsäuren im Organismus ist bisher nicht genügend gewürdigt worden. Man nahm allgemein an, daß der Phosphorsäurerest der Nucleinsäuren fest an das Eiweiß des Zellkernes verkettet ist. Diese Auffassung entbehrt bisher der Begründung. Man dürfte, meiner Ansicht nach, der Bedeutung der Nucleinsäuren im Organismus viel eher gerecht werden, wenn man sie in Analogie setzt zur Funktion der Kohlehydratphosphorsäuren. Kohlehydratphosphorsäuren sind überall da vorhanden, wo große energetische Leistungen durch chemische Umsetzungen vollbracht werden. Bei derartigen chemischen Reaktionen ist durch die Umsetzungsprodukte, die sich in ihrer Acidität und Alkalinität unterscheiden, ein außerordentlicher Wechsel der aktuellen Reaktion des Umsetzungsmediums bedingt. Der Organismus verfügt über Puffersubstanzen, die eine momentane Veränderung der Reaktion an dem Ort der Umsetzung ausgleichen können. Nächst dem Natriumbikarbonat und den Salzen der einfachen Phosphorsäure sind die Kohlehydratphosphorsäuren die wichtigsten Puffersubstanzen, aber beide Substanzen sind hinsichtlich der Abstufung der Reaktion so eingestellt, daß sie die „größte“ Pufferung leisten können. Für die feinere Einstellung aber scheint der Organismus noch empfindlichere Puffer zu haben, als die wir wohl mit Recht die Nucleinsäuren ansprechen. Durch ihre Verbindung mit Aminopurinen und Aminopyrimidinen ist der saure Charakter der Kohlehydratphosphorsäure nach der basischen Seite hin fein abgestuft und kann durch momentane Desamidierung der Aminopurine, also durch Überführung eines schwach basischen Anteils in einen schwach sauren Anteil, ganz außerordentlich fein reguliert werden, wodurch die Konstanz des Optimums der Reaktionsbedingungen an dem Orte der Umsetzungen gewahrt werden dürfte. Im Zellkern dürften die Stoffwechselvorgänge so außerordentlich vielseitig sein, daß eine besonders gute Pufferung nötig ist, um die Konstanz des Mediums aufrecht zu erhalten. Die Vorstellung, daß diese Pufferung durch die Nucleinsäuren des Zellkernes gewährleistet wird, würde den Zweck der Nucleinsäuren und ihres basischen Anteils, der Purine und Pyrimidine, erklären können. Inwieweit den Purinen noch eine rein stoffliche Bedeutung zukommt, läßt sich heute noch nicht ermes sen.

Der Nucleinstoffwechsel.

Bei der Betrachtung der Veränderungen der Nucleine, im besonderen der Nucleinsäuren im Stoffwechsel, wollen wir nach 3 Gesichtspunkten vorgehen.

A. Welche Veränderungen erleiden die mit der Nahrung zugeführten Nucleinsubstanzen im Darm und im intermediären Stoffwechsel?

B. Welche Veränderungen erleiden die durch Zellmauserung endogen entstehenden Nucleine im intermediären Stoffwechsel?

C. Aus welchen Bestandteilen ergänzt der Organismus seinen Bedarf an Nucleinsäuren und wie weit ist er zu deren Synthese befähigt?

Bei der Darstellung dieses Fragekomplexes wollen wir nicht von der historischen Entwicklung des Nucleinstoffwechsels ausgehen, sondern resumierend die wichtigsten experimentellen Ergebnisse hervorheben.

A. Über den Abbau der Nahrungs nucleine.

(Exogener Nucleinstoffwechsel.)

1. Verdauung und Resorption.

Im Magen werden aus den Nucleoproteiden Teile des Eiweißkomplexes abgespalten. Nucleinsäuren dürften im Magensaft durch die Pepsinwirkung aus dem Eiweißpaarling nicht entstehen. Erst durch die tryptische Verdauung im Darm wird der ganze Eiweißkomplex von den Nucleoproteiden abgespalten und die Nucleinsäuren werden wahrscheinlich schon durch die alkalische Reaktion des Darmsaftes in lösliche Natriumsalze verwandelt. THANNHAUSER und DORFMÜLLER¹ konnten zeigen, daß aus der Hefenucleinsäure durch Verdauung mit menschlichem Duodenalsaft einfache Nucleinsäuren (Nucleotide) und noch ein größerer Komplex, den sie Triphosphornucleinsäure nannten (Trinucleotid s. S. 1062), entstehen. Sollte sich durch weitere Untersuchungen entgegen meiner Auffassung erweisen, daß die Triphosphornucleinsäure kein einheitliches Individuum, sondern ein Gemisch von einfachen Nucleinsäuren ist, so ist doch durch unseren Verdauungsversuch mit menschlichem Darmsaft gezeigt, daß die Aufspaltung des pflanzlichen Polynucleotidmoleküls im Darm keine durchgreifende ist. Es entstehen demnach aus den pflanzlichen Nucleinsäuren im Darmsaft keine freien Purine, sondern nur lösliche einfache Nucleotidkomplexe. Die leichte Wasserlöslichkeit der so entstandenen einfachen Nucleinsäuren macht es sehr wahrscheinlich, daß sie als solche resorbiert werden. Von besonderer Wichtigkeit ist der von W. JONES geführte Nachweis eines thermostabilen Fermentes im tierischen Pankreas, welches die pflanzliche Nucleinsäure in Nucleotide spaltet. Versuche von W. DEUTSCH an meiner Klinik konnten die Angaben von W. JONES über dieses merkwürdige thermostabile Ferment bestätigen. Für die tierischen Nucleinsäuren fanden THANNHAUSER und BLANCO² im Verdauungsversuch mit menschlichem Duodenalsaft, der durch die Duodenalsonde gewonnen war, Pyrimidinnucleotide und freies Adenin. Die Verdauung der tierischen Nucleinsäuren verläuft nicht über Purinnucleotide. Dieser Unterschied gegenüber den pflanzlichen Nucleinsäuren ist in dem verschiedenen strukturellen Aufbau des pflanzlichen und tierischen Nucleinsäuremoleküls begründet. LONDON, SCHITTENHELM und WIENER³ glauben, bei einem Fistelhund nach Verfütterung von thy-

¹ THANNHAUSER, J. S. u. DORFMÜLLER: Zitiert auf S. 1062.

² THANNHAUSER u. BLANCO: Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel. Hoppe-Seylers Z., 16. Mitt., 160, 116 (1926).

³ LONDON, SCHITTENHELM u. WIENER: Hoppe-Seylers Z. 77, 86 (1912).

musnucleinsäurem Natrium im Heumsaft Guanosin nachgewiesen zu haben. Mit Sicherheit kann man sagen, daß dieses Guanosin nicht aus dem thymusnucleinsäurem Natrium stammt, da im tierischen Polynucleotid kein Pentosid enthalten ist. Inwieweit dieser Befund überhaupt stichhaltig ist, erscheint nach der angewandten Methode zweifelhaft.

Die alte Beobachtung, daß die nahezu unlösliche a-Form der Thymusnucleinsäure durch den Pankreassaft (ARAKI¹, ABDERHALDEN und SCHITTENHELM²) in eine leicht lösliche b-Form übergeführt wird, dürfte nicht nur in einer physikalischen Zustandsänderung des Polynucleotidkomplexes seine Ursache haben, sondern vielmehr in der durch unsere Versuche erwiesenen Aufspaltung des Polynucleotidkomplexes in einfache Nucleinsäuren hervorgerufen sein. Inwieweit diese Aufspaltung des großen Nucleinsäuremoleküls in einfache Nucleinsäuren durch Trypsin oder Erepsin oder lediglich durch die Alkalinität des Dünndarmsaftes oder durch ein spezifisches Ferment (Nucleotidacidase, Nucleinase) bewirkt wird, steht noch zur Diskussion. Die Methodik von WALDSCHMIDT-LEITZ³, reine Fermentlösungen herzustellen, könnte diese Fragestellung einer Lösung zuführen. Ein Ferment, das das Nucleotidmolekül in seine Bausteine Purin, Kohlehydrat, Phosphorsäure zerlegt (Nuclease), kommt in größerer Menge in den oberen Darmabschnitten nicht vor, in den unteren Darmabschnitten tritt die fermentative Aufspaltung gegenüber der bakteriellen Zersetzung zurück. Über die wichtige Einwirkung der Darmflora auf das Nucleinsäuremolekül, in Sonderheit auf die Purinkörper, wird später (S. 1074) zurückzukommen sein.

2. Abbau der resorbierten Nucleotide im intermediären Stoffwechsel.

Durch den Nachweis von Nucleotiden im Blute und Eiterserum des Menschen (THANNHAUSER und CZONICZER⁴) sind die im vorstehenden Kapitel besprochenen Ergebnisse der Verdauungsversuche von pflanzlichen und tierischen Polynucleotiden, die eine Aufspaltung zu einfachen Nucleotiden zeigten und deren Resorption wahrscheinlich machten, wesentlich gefestigt worden. Neuerdings glaubt HENRY JACKSON⁵ ein Adeninnucleotid aus dem menschlichen Blut isoliert zu haben. Über das weitere Schicksal der resorbierten einfachen Nucleotide sind wenig Angaben vorhanden. Es bestehen zwei Möglichkeiten, die eine Möglichkeit wäre, daß das einfache Nucleotidmolekül zunächst ungespalten bleibt und die in ihm präformierten Purine und Pyrimidine bei intakter Purinzuckerbindung desamidiert werden, so daß schließlich ein Harnsäurenucleotid (DOHRN⁶) entstände, das in Harnsäure, Zucker und Phosphorsäure zerfiel. Nach der anderen Möglichkeit würde das resorbierte einfache Nucleotidmolekül durch ein nucleolytisches Ferment in seine Bausteine Amino-purine und -pyrimidine, Zucker, Phosphorsäure zerfallen. Die erstere Annahme ist zunächst sehr bestechend, zumal Injektionsversuche von Nucleosiden, Adenosin und Guanosin (THANNHAUSER und BOMMES⁷, SEVERIN⁸) ergaben, daß bei parenteraler Zufuhr dieser Substanzen 60–100% als Harnsäure zur Ausscheidung kommen, während bei der Verfütterung der entsprechenden reinen Aminopurine, Guanin und Adenin, eine derartige Mehrausscheidung von Harnsäure nicht beobachtet wird.

¹ ARAKI: Hoppe-Seylers Z. **38**, 84 (1903).

² ABDERHALDEN u. SCHITTENHELM: Hoppe-Seylers Z. **47**, 452 (1906).

³ WALDSCHMIDT-LEITZ: Hoppe-Seylers Z. **142**, 217 (1925).

⁴ THANNHAUSER u. CZONICZER: Hoppe-Seylers Z. **110**, 307 (1920).

⁵ JACKSON, HENRY: J. of biol. Chem. **59**, Nr 3, 529 (1924).

⁶ DOHRN, MAX: Beitrag zum Nucleinstoffwechsel. Hoppe-Seylers Z. **86** (1913).

⁷ THANNHAUSER u. BOMMES: Hoppe-Seylers Z. **91**, 336 (1914).

⁸ SEVERIN: Habilitationsschrift. Breslau 1916.

Das Adenin soll sogar nach MINKOWSKI nicht ganz ungiftig sein und nach JONES¹ durch menschliche Organextrakte nicht verändert werden.

Es lag die Annahme nahe, daß die Desamidierung und die Oxydation der Purine im intermediären Stoffwechsel sich bei intakter Nucleosidbindung vollziehe, und daß die Purinzuckerbindung erst infolge der Unbeständigkeit der Oxy-puringlycoside auseinanderfallen würde. Von dieser Vorstellung ausgehend, versuchten THANNHAUSER und OTTENSTEIN² Guanosin und Adenosin mit Leberextrakt zu desamidieren und zu oxydieren, um auf diesem Wege die vermuteten Oxy-puringlycoside zu erhalten. Bei dieser Versuchsanordnung ließen sich aber keine Oxy-puringlycoside nachweisen, sondern nach kürzester Zeit wurden im Verdauungsgemisch Xanthin und Harnsäure festgestellt und zwar noch zu einer Zeit (15 Minuten unter Luftzutritt), wo unverändertes Guanosin und Adenosin in der Organflüssigkeit vorhanden war. Ein als Zwischenprodukt aufgetretenes Oxy-puringlycosid wäre bei dieser Versuchsanordnung in Erscheinung getreten. Da auch Adenin und Guanin in diesen Versuchen nicht festgestellt werden konnten, muß die Desamidierung und Lösung der Purinzuckerbindung gleichzeitig erfolgen, vielleicht ist das Auseinanderfallen der Purinzuckerbindung eine Folge der Desamidierung. Jedenfalls bleibt ein Oxy-puringlykosid im intermediären Stoffwechsel, soweit man Organversuche auf den intermediären Stoffwechsel übertragen darf, nicht bestehen. Nach diesen Versuchen erscheint es wahrscheinlich, daß die resorbierten Nucleotidkomplexe bei intakter Purinzuckerbindung wohl desamidiert, aber nicht oxydiert werden. Mit der Desamidierung fällt der Nucleosidkomplex auseinander und es entstehen Xanthin und Harnsäure. In gleichem Sinne sprechen ältere Versuche von LEVENE und MEDIGRECEANU³, die Darmsaft von Hunden, Pankreassekret und Preßsäfte der verschiedensten Organe auf Guanylsäure und Polynucleotide (Hefe- und Thymusnucleinsäure) einwirken ließen. Als Kriterium der Aufspaltung benutzten diese Autoren die Änderung der optischen Aktivität der gelösten Substanzen. Von chemischen Kriterien kamen nur der qualitative Nachweis von freier Phosphorsäure und Zucker in Anwendung. Obgleich man ohne eigentlichen Nachweis der beim Fermentversuch entstehenden Substanzen auf die Art des fermentativen Vorganges nicht schließen kann, glaubt LEVENE drei verschiedene Fermente für den Abbau der Polynucleotidkomplexe durch diese Versuche festgestellt zu haben.

1. *Nucleinase*. Dieses Ferment soll die Polynucleotide in einfache Nucleotide aufspalten. Das Ferment kommt in allen Organen und im Pankreassaft vor; im Magensaft ist es nicht vorhanden (s. auch die Versuche mit menschlichem Darmsaft, S. 1068 u. 1062, von THANNHAUSER und DORFMÜLLER).

2. *Nucleotidase*. Dieses Ferment spaltet von den Nucleotiden Phosphorsäure ab, d. h. es hydrolysiert die esterartige Bindung des Zuckerphosphorsäurekomplexes und läßt Nucleoside entstehen. Es soll im Preßsaft aller Organe und im Darmsaft, merkwürdigerweise aber nicht im Pankreassekret vorkommen. Inwieweit dieses hydrolytische Ferment spezifisch nur auf Mononucleotide eingestellt ist, oder auch aus Polynucleotiden Phosphorsäure abspaltet, läßt sich nicht sagen.

3. *Nucleosidase*. Dieses Ferment spaltet die Nucleoside in Zucker und Purine. Es ist in den Preßsäften der meisten Organe gegenwärtig, findet sich aber nicht in den physiologischen Sekreten des Magendarmkanals. Besonders bemerkens-

¹ JONES: Hoppe-Seylers Z. **42**, 35 (1904). -- JONES u. PARTRIDGE: Ebenda **42**, 343 (1904). -- JONES u. WINTERNITZ: Ebenda **44**, 1 (1905); **48**, 110 (1906); **60**, 108 (1909). -- JONES u. MÜLLER: Ebenda **61**, 395 (1909).

² THANNHAUSER u. OTTENSTEIN: Hoppe-Seylers Z. **114**, 17 (1921).

³ LEVENE u. MEDIGRECEANU: J. of biol. Chem. **9**, 65, 389 (1911); **13**, 507 (1913).

wert ist das Fehlen dieses Fermentes im Darmsaft. LEVENE und LA FORGE¹ konnten feststellen, daß die Pyrimidinnucleoside gegen dieses Ferment, analog ihrer Resistenz gegen Säuren, beständiger sind als Purinnucleoside.

In neueren Arbeiten hat LEVENE² die Nucleosidase nach neueren Methoden gereinigt und isoliert. Mit dem gereinigten Präparat findet LEVENE, daß die Adenosinase nur auf Purinriboside wirkt, nicht aber auf tierische Nucleinsäure. Die Adenosinase fehlt im Hundepankreas und im Darmsaft des Hundes, während sie reichlich im Katzenpankreas zu finden ist.

Nucleinase, Nucleotidase und Nucleosidase sind hydrolytische Fermente, die jeweils auf bestimmte Bindungen des Moleküls eingestellt sein dürften. Über den zeitlichen Ablauf der Einwirkung dieser verschiedenen Fermente kann man eines mit Sicherheit sagen, daß im Magendarmkanal das Polynucleotidmolekül nur durch eine Nucleinase (Nucleotidacidase) s. S. 1069 in einfache Nucleotide zerlegt wird und freie Purine in wesentlicher Menge bei der pflanzlichen Nucleinsäure nicht auftreten. Inwieweit diese Spaltung bei den Nucleotiden auch für die tierische Nucleinsäure zutrifft, erscheint fraglich (THANNHAUSER und BLANCO). Über den weiteren Ablauf im intermediären Stoffwechsel sind wir nur auf Experimente, die mit krystallisierten Derivaten der pflanzlichen Nucleinsäure, dem Adenosin und dem Guanosin, angestellt wurden, angewiesen. Man hat sich angewöhnt, die an pflanzlichen Nucleinsäuren und Nucleosiden gewonnenen Resultate auf die tierische Nucleinsäure auszuwerten, wahrscheinlich zu Unrecht, da wir nicht wissen, ob zwischen tierischer und pflanzlicher Nucleinsäure eine Analogie in der Art der Verankerung des Kohlehydrats im Molekül besteht.

Nach der vorausgehenden Darstellung vollzieht sich der Abbau des Polynucleotidmoleküls mit großer Wahrscheinlichkeit in der Reihenfolge, daß im Darmkanal nur einfache wasserlösliche Nucleotide durch Aufspaltung der Phosphorsäureanhydridbindungen entstehen (Nucleinase, Nucleotidacidase). Die resorbierten Nucleotide werden bei intakter Purinzuckerbindung desamidiert. Die Desamidierung kann im Nucleotidkomplex sich vollziehen oder an den Nucleosiden, nachdem die Phosphorsäure abgespalten ist. (Nucleotidase). Gleichzeitig oder wahrscheinlich infolge der Desamidierung fällt der Nucleosidkomplex auseinander (Nucleosidase), es entstehen Oxypurine, die zur Harnsäure oxydiert werden.

BENEDICT³ glaubt im Rinderblute, BORNSTEIN und GRIESBACH⁴ auch im Menschenblut gebundene Harnsäure, d. h. einen Harnsäurenucleotid- oder Nucleosidkomplex, nachgewiesen zu haben. Eine Bestätigung dieses Befundes steht aus und scheint auch nach den obigen Darlegungen sehr unwahrscheinlich zu sein, da mit der Desamidierung die Nucleosidkomplexe als Oxypuringlycoside sehr unbeständig sind (EMIL FISCHER) und in Xanthin resp. Harnsäure und Kohlehydrat zerfallen.

Dieser Reaktionsablauf nimmt die intermediäre Entstehung von Nucleosiden an. Hierfür ist bisher noch kein experimenteller Beweis erbracht worden. Es wurde lediglich gezeigt, daß Organbrei vom Menschen Adenosin desamidieren kann (THANNHAUSER und OTTENSTEIN⁵ und JONES⁶), während Adenin (JONES⁷) nicht desamidiert wird. Man nimmt deshalb, mit Recht oder mit Unrecht möge dahingestellt sein, an, daß die Aminopuringlycoside die physiologischen Zwischenstufen des intermediären Nucleotidstoffwechsels sind.

¹ LEVENE u. LA FORGE: Zitiert auf S. 1059.

² LEVENE: Zitiert auf S. 1059.

³ BENEDICT: J. of biol. Chem. **20**, 633 (1905).

⁴ BORNSTEIN u. GRIESBACH: Biochem. Z. **101**, 184 (1920); **106**, 190 (1920).

⁵ THANNHAUSER u. OTTENSTEIN: Zitiert auf S. 1064.

⁶ JONES u. WINTERITZ: Hoppe-Seylers Z. **44**, 1 (1905); **60**, 180 (1909).

⁷ JONES: J. of biol. Chem. **9**, 129, 169 (1911).

Der menschliche und tierische Organismus dürfte aber nicht allein auf diesen einzigen Weg der Aufspaltung der Nucleotidkomplexe, der über die Nucleoside führt, angewiesen sein. Aus einer Reihe von älteren Untersuchungen ist zu ersehen, daß mit der Nahrung zugeführte und auch intermediär entstehende Aminopurine desamidiert und zu Harnsäure oxydiert werden können. Guanin, Adenin wurden verfüttert (MINKOWSKI¹, KRÜGER und SCHMID², BRUGSCH und SCHITTENHELM³) und erzeugten eine Harnsäurevermehrung, auch parenteral zugeführt konnten neuerdings SCHITTENHELM und HARPUDER⁴ mit Aminopurinen beträchtliche Harnsäure-Mehrausscheidung erzielen. Diese Versuche gehen zwar von unphysiologischen Bedingungen aus, da, wie wir gesehen haben, die Nahrungsnucleine nicht als freie Purine, sondern als gebundene Purine zur Resorption gelangen. Aus diesen Versuchen ist aber doch abzuleiten, daß auch freie Aminopurine, falls sie irgendwo im intermediären Stoffwechsel entstehen, zur Harnsäure oxydiert werden können. Kleinste Mengen an Xanthin, Hypoxanthin und Adenin, die normalerweise sich im Urin finden (0,01—0,1 g pro Liter, KRÜGER-SALOMON), sprechen ebenfalls in diesem Sinne. Es scheint, daß der Abbau über die Aminonucleoside der geläufige Weg des intermediären Stoffwechsels ist, daß aber auch der andere Weg über die freien Aminopurine gangbar ist. SCHITTENHELM fand in allen Organen des Menschen und der Tiere purin-desamidierende Fermente (*Purindesamidase*, Guanase, Adenase). JONES⁵ konnte eine Adenase in menschlichen Organen nicht feststellen. Der Desamidierungsprozeß kann nur bei Luftabschluß augenfällig gemacht werden, da bei Luftzutritt aus den desamidierten Purinen sofort die Oxypurine, Xanthin und Harnsäure, entstehen. SCHITTENHELM^{6, 7, 8} konnte eine derartige Desamidase durch Aussalzen mit Ammonsulfat und durch Fällung mit Alkohol isolieren. Es ist gezeigt, daß sowohl bei dem geläufigen Weg über die Aminopuringlycoside wie auch über die freien Aminopurine Hypoxanthin und Xanthin entstehen können. Durch eine Oxydase, *Xanthinoxydase*, wird Hypoxanthin und Xanthin in Harnsäure verwandelt. Ob beide Umsetzungen durch ein und dasselbe oxydierende Ferment bewirkt werden, oder ob es sich hier, wie bei den desamidierenden Fermenten, um verschiedene Fermente handelt, ist noch nicht erwiesen. Gerade bei diesen desamidierenden und oxydierenden Fermenten scheinen Untersuchungen nach der Methodik von WALDSCHMIDT-LEITZ⁹ mit reinen Fermentlösungen sehr aussichtsreich zu sein. Es könnte sehr wohl die Möglichkeit bestehen, daß das gleiche Ferment bei verschiedenem p_H verschieden wirkt.

Über die Verteilung der Guanase, Adenase und Xanthinoxydase in den verschiedenen Organen des Menschen und der verschiedenen Tiere findet sich eine übersichtliche Zusammenstellung von SCHITTENHELM und HARPUDER im Hdb. der Biochemie Bd. VIII, S. 590.

Bis zur Bildung der Harnsäure scheint der Abbau der Purine im menschlichen und tierischen Organismus gleichartig zu verlaufen. Während im menschlichen Organismus ein Abbau der Harnsäure nicht mehr möglich ist, vermögen fast alle anderen Tiere die Harnsäure durch ein uricolytisches Ferment (Urikase, Urikooxydase) weiter zu oxydieren. WIECHOWSKI¹⁰ konnte zeigen, daß

¹ MINKOWSKI: Arch. f. exper. Path. **41**, 375 (1898).

² KRÜGER u. SCHMID: Hoppe-Seylers Z. **34**, 549 (1902).

³ BRUGSCH u. SCHITTENHELM: Nucleinstoffwechsel. Jena 1910.

⁴ SCHITTENHELM u. HARPUDER: Z. ges. Med. **27**, 14 (1922).

⁵ JONES: Zitiert auf S. 1070. ⁶ SCHITTENHELM, A.: Z. f. exper. Path. **6**, 424 (1907).

⁷ SCHITTENHELM u. KÜNZEL: Zbl. Physiol. **19** (1909).

⁸ SCHITTENHELM: Hoppe-Seylers Z. **44**, 369 (1905); **50**, 30 (1906); **66**, 53 (1910).

⁹ WALDSCHMIDT-LEITZ: Zitiert auf S. 1069.

¹⁰ WIECHOWSKI u. WIENER: Hofmeisters Beitr. **9**, 247, 295 (1907).

das Harnsäure zerstörende Ferment die Harnsäure in Allantoin verwandelt. Obgleich die Frage der Urikolyse beim Menschen heute in dem Sinn als entschieden angesehen werden kann, daß in menschlichen Organen ein urikolytisches Ferment nicht vorkommt, und die Harnsäure „das“ Endprodukt des Purinstoffwechsels beim Menschen ist, seien doch die große Reihe von Untersuchungen angeführt, die diese Frage zu klären versuchten.

STOCKVIS¹, WIENER², SCHITTENHELM³, JONES⁴ und WIECHOWSKI⁵ haben durch Fermentversuche in Organextrakten bei allen Tieren, mit Ausnahme des Menschen, ein harnsäureabbauendes Ferment nachgewiesen. Durch Fütterungsversuche konnten das gleiche SALKOWSKI, MINKOWSKI und vor allen Dingen WIECHOWSKI beweisen. Besonders konnte letzterer durch subkutane Injektion von Harnsäure die Allantoinausscheidung um die der injizierten Harnsäure entsprechenden Menge steigern. Die Verhältnisse beim Menschen liegen ganz anders; weder im Versuch mit Organextrakten (WIECHOWSKI, JONES, SCHITTENHELM) noch durch Fütterungsversuche von Purinen und Harnsäure (KRÜGER und SCHMID⁶, BRUGSCH und SCHITTENHELM⁷) konnte ein urikolytisches Ferment festgestellt werden. Besonders eindrucksvoll sind die Versuche, in denen harnsaurer Natrium parenteral durch Injektion zugeführt wurde (SOETBEER⁸, WIECHOWSKI⁵, UMBER⁹, DOHRN¹⁰, THANNHAUSER¹¹). Die Untersucher fanden 70–100% der injizierten Harnsäure im Urin wieder. Der Einwand gegen diese Injektionsversuche, daß einmal gebildete Harnsäure vom Menschen nicht mehr zerstört werde, daß aber die Harnsäure in statu nascendi gleich weiter oxydiert werden könne, konnten THANNHAUSER und BOMMES¹² durch Injektionsversuche mit den Aminopurinynglycosiden Adenosin und Guanosin widerlegen. Diese Untersucher, ferner SEVERIN¹³, GUDZENT¹⁴, THANNHAUSER und SCHABER¹⁵ fanden 70–100% und mehr Prozent der injizierten Nucleoside als Harnsäure im Urin wieder. Die Hauptstütze der Ansicht, daß beim Menschen ein urikolytisches Ferment existiere, waren Stoffwechselversuche mit Briesmahlzeit, Nucleinsäuren und Purinen, bei denen nur ein Bruchteil (bei der Briesmahlzeit ca. $\frac{1}{3}$ der vorgebildeten Purine) als Harnsäure wiedergefunden werden konnte, hingegen aber eine beträchtliche Mehrausscheidung an Harnstoff festgestellt wurde. Dieser Befund bei Verfütterung von Nucleinen wurde nicht nur von BRUGSCH und SCHITTENHELM¹⁶, sondern von allen Untersuchern, die vor und nach BRUGSCH und SCHITTENHELM derartige Versuche machten, erhoben. Dieser bemerkenswerte Unterschied der Harnsäuremehrausscheidung nach enteraler und parenteraler Zufuhr von Harnsäurebildnern und Harnsäure selbst konnte von THANNHAUSER und DORFMÜLLER¹⁷ dahin aufgeklärt werden, daß im intermediären Stoffwechsel eine Aufspaltung des Purinringes beim Menschen nicht erfolgt, daß aber die Bakterien-

¹ STOCKVIS: Donders Arch., Utrecht **2**, 268 (1860).

² WIENER: Arch. f. exper. Path. **42**, 373 (1899).

³ SCHITTENHELM: Hoppe-Seylers Z. **45**, 161 (1905).

⁴ JONES: Hoppe-Seylers Z. **60**, 180 (1909).

⁵ WIECHOWSKI u. WIENER: Zitiert auf S. 1072.

⁶ KRÜGER u. SCHMID: Hoppe-Seylers Z. **54**, 549 (1902).

⁷ BRUGSCH u. SCHITTENHELM: Z. exper. Path. u. Ther. **5**, 214 (1908).

⁸ SOETBEER u. IBRAHIM: Hoppe-Seylers Z. **35**, 1 (1902).

⁹ UMBER: Lehrbuch des Stoffwechsels. Berlin: August Hirschwald 1925.

¹⁰ DOHRN: Hoppe-Seylers Z. **86**, 130 (1913).

¹¹ THANNHAUSER u. WEINSCHENK: Dtsch. Arch. klin. Med. **139**, 100 (1922).

¹² THANNHAUSER u. BOMMES: Hoppe-Seylers Z. **91**, 336 (1914).

¹³ SEVERIN: Habilitationsschrift. Breslau 1916.

¹⁴ GUDZENT: Z. klin. Med. **90**, 147 (1921).

¹⁵ THANNHAUSER u. SCHABER: Hoppe-Seylers Z. **115**, 170 (1921).

¹⁶ BRUGSCH u. SCHITTENHELM: Der Nucleinstoffwechsel. Jena 1910.

¹⁷ THANNHAUSER u. DORFMÜLLER: Hoppe-Seylers Z. **102**, 148 (1918).

flora im menschlichen Darm in weitgehendem Maße befähigt ist, Purine aufzuspalten. SIVÉN¹ hatte bereits früher darauf hingewiesen, daß die Bakterien der Koligruppe den Purining zerstören können. THANNHAUSER und DORFMÜLLER zeigten durch Einwirkung der Flora der Darmbakterien auf Nucleoside, daß diese Zerstörung des Purinmoleküls unter Ammoniakkbildung verläuft. Somit sind alle Bilanzversuche, welche durch Verfütterung von Harnsäurebildnern auf den intermediären Purinstoffwechsel und auf eine intermediäre Urikolyse schließen wollen, nicht beweisend. Derartige Versuche gehen von der falschen Voraussetzung aus, daß alle Purine, soweit sie nicht resorbiert werden, im Kot unverändert zur Ausscheidung gelangen. In der Tat werden aber ziemlich erhebliche Mengen von Purinen durch die Darmbakterien aufgespalten. Es ist nicht verwunderlich, daß die hierbei entstehenden Ammoniumsals als Harnstoff im Urin bei Stoffwechselversuchen in Erscheinung treten, so daß die bakterielle Urikolyse im Darm eine intermediäre Urikolyse vortäuscht. Resümierend wollen wir festhalten, daß im intermediären Stoffwechsel des Menschen eine Urikolyse nicht statt hat. Eine Tatsache, die überraschend ist, da in der aufsteigenden Tierreihe der Wirbeltiere der Mensch eine Ausnahme macht. Stoffwechselversuche mit Harnsäurebildnern sind deshalb nur mit äußerster Vorsicht vom Tier auf den Menschen auszuwerten, lediglich die Menschenaffen wären zu vergleichenden Versuchen heranzuziehen, da auch ihnen die Fähigkeit zur intermediären Urikolyse fehlt. Eine gewisse Rasse dalmatinischer Hunde soll, ähnlich dem Menschen, auch die Fähigkeit der intermediären Urikolyse zum größten Teil eingebüßt haben. An dieser Auffassung der Sonderstellung des Menschen im intermediären Purinabbau kann auch die Tatsache nichts ändern, daß im Harn des Menschen minimale Mengen Allantoin (einige Decigramme pro Tag) von WIECHOWSKI gefunden wurden. WIECHOWSKI² selbst und auch SCHITTENHELM halten es für wahrscheinlich, daß das Allantoin des Menschenharns aus der Nahrung stammt, zumal es bei fleischfreier Nahrung nahezu vollständig verschwindet. Es erscheint aber durchaus möglich, daß auch beim Menschen noch ganz geringe Fähigkeiten der phylogenetisch älteren Urikolyse bestehen, diese Fähigkeit dürfte aber so gering sein, daß sie praktisch nicht in Erscheinung tritt. Die Harnsäure ist als das Endprodukt des intermediären Purinstoffwechsels des Menschen anzusehen.

Über das Schicksal der Pyrimidine im intermediären Stoffwechsel wissen wir sehr wenig. Es ist wahrscheinlich, daß durch Desamidierung aus dem Cytosin Uracil entsteht, und daß die Desamidierung analog den Purinnucleosiden auch bei den Pyrimidinnucleosiden, sowohl bei intakter Pyrimidinzuckerbindung, als auch bei den freien Pyrimidinen vor sich gehen kann. Die Bierhefe desamidiert Cytosin (HAHN und LINTZEL³) kann aber Pyrimidine nicht aufspalten. Der Mensch dürfte aber die Fähigkeit, Pyrimidine im intermediären Stoffwechsel aufzuspalten, in weitgehendem Maße besitzen, da niemals Pyrimidine im Harn gefunden werden. Auch bei Verfütterung von Pyrimidinen sind nennenswerte Mengen im Urin nicht aufgetreten.

Die übrigen Bestandteile der Nucleinsäure, insonderheit der Zucker, wird vollständig abgebaut. Die in der pflanzlichen Nucleinsäure enthaltene Pentose (d-Ribose) wird verbrannt. Über den Abbau des im tierischen Nucleinsäure-Molekül enthaltenen Zuckerkomplexes kann man nichts aussagen, da die Natur dieses Komplexes noch nicht feststeht. Sollte sich herausstellen, daß dieser Komplex, wie vermutet, eine Hexose ist, so vollzieht sich seine Aufspaltung in den gegebenen Bahnen des Zuckerstoffwechsels.

¹ SIVÉN: Pflügers Arch. **145**, 283 (1912).

² WIECHOWSKI: Biochem. Z. **25**, 431 (1910).

³ HAHN u. LINTZEL: Z. Biol. **61**, 179 (1923).

B. Abbau der endogen entstehenden Nucleinsäuren.

Die grundlegenden Versuche von HORBACZEWSKI¹ zeigten, daß bei Digestion von frischen Organextrakten unter Luftzutritt Harnsäure entsteht: auf 1 g Milzpulpa konnte er ca. 2,5 mg Harnsäure erhalten. Damit war der Beweis erbracht, daß auch endogen zerfallende Nucleinsubstanzen zur Harnsäure abgebaut werden. HORBACZEWSKI ging sogar so weit, daß er die Harnsäurevermehrung im Urin, die auf Zufuhr von nucleinhaltiger Nahrung stattfand, auf einen Zerfall von Leukoeyten, die durch eine konsekutive Verdauungsleukoeytose erzeugt sein sollten, zurückführte und als endogen entstandene Harnsäurevermehrung ansah. Obgleich diese Deutung sich als unrichtig erwies, blieb das klassische Experiment von HORBACZEWSKI für den Purinstoffwechsel grundlegend. SPITZER² und WIENER³ erweiterten diese Befunde durch den Nachweis, daß bei der Digestion der verschiedensten Organextrakte unter Luftdurchleitung Harnsäure entsteht. FR. MÜLLER⁴ und seine Schüler SIMON⁵ und BÖHM konnten beweisen, daß bei der Autolyse pneumonischer Lungen besonders große Mengen von Purinen entstehen.

Man unterscheidet seit BURIAN und SCHUR⁶ eine exogene und endogene Harnsäurequote im Urin. Damit ist gesagt, daß die Gesamtheit der harnsäurebildenden Prozesse, d. h. der Abbau der Nucleinsäuren im Organismus, in eine Abwandlung der mit der Nahrung zugeführten Nucleine und der im Körper selbst aus Zellzerfallsprodukten entstehenden Nucleinsäuren sich gliedert. Die Abwandlung der endogen auftretenden Nucleinsäuren dürfte wahrscheinlich nach den gleichen Gesetzen erfolgen, wie wir sie beim Abbau der mit der Nahrung zugeführten Nucleine kennen gelernt haben. Wir haben gesehen, daß im Darm zum größten Teil die von ihrer Eiweißkomponente losgelösten Nucleinsäuren mit großer Wahrscheinlichkeit als komplexe, wasserlösliche Nucleotide resorbiert werden und im intermediären Stoffwechsel bei intakter Purinzuckerbindung oder auch als freie Aminopurine desamidiert werden können. Die Annahme ist berechtigt, daß endogen entstandene Nucleinsäuren auf die gleiche Weise abgebaut und zum Stoffwechselendprodukt, zur Harnsäure, oxydiert werden. Für das intermediäre Auftreten von endogen entstehenden Nucleotiden spricht auch das von THANNHAUSER und CZONICZER⁷ gefundene vermehrte Auftreten von gebundenen Purinen im Blutserum bei Leukämie und im Empyemserum. Gleichzeitig mit dem vermehrten Auftreten von gebundenen Purinen bei diesen pathologischen Vorgängen setzt eine vermehrte Harnsäureausscheidung ein.

Wenn wir nun die Frage diskutieren wollen, welchen Vorgängen die endogen entstehende Nucleinsäure und ihr Abwandlungsprodukt, die endogene Harnsäure, ihre Entstehung verdankt, muß zunächst festgelegt werden, auf welche Weise ist die Höhe der endogenen Harnsäurequote zu ermitteln. Es dürften hier die gleichen Gesichtspunkte maßgebend sein, wie bei der Feststellung des Eiweißminimums. Es muß eine kalorisch vollwertige Nahrung gereicht werden, in der die Vorstufen der Purine nicht enthalten sind, das ist eine Kohlehydrat-Fett-nahrung. Demnach sind die Hungerwerte keine endogenen Purinwerte. Als

¹ HORBACZEWSKI: Mschr. Chem. **12**, 221 (1891).

² SPITZER: Pflügers Arch. **76**, 192 (1899).

³ WIENER: Arch. f. exper. Path. **42**, 373 (1899).

⁴ MÜLLER, FR.: Über die chemischen Vorgänge bei Lösung der Pneumonie. Verh. naturforsch. Ges., Basel **13**, H. 2, Mai 1901.

⁵ SIMON, O.: Über Lösungsvorgang bei croupöser Pneumonie. Arch. klin. Med. **70**, 604 (1901).

⁶ BURIAN u. SCHUR: Hoppe-Seylers Z. **80**, 241 (1900).

⁷ THANNHAUSER u. CZONICZER: Hoppe-Seylers Z. **110**, 307 (1920); zitiert auf S. 1069.

Hungerwerte wurden 0,2 g (SCHREIBER und WALDVOGEL¹) bei dem Hungerkünstler Succì nach 20 Fasttagen 0,24 (LO MONACO²), beim gleichen Hungerkünstler nach 30 Tagen 0,3—0,35 g (BRUGSCH³) gefunden. BURIAN und SCHUR bestimmten den endogenen Purinstickstoff (Harnsäure + Purinbasen) bei purinarmer, nahezu purinfreier Kost. Er beträgt pro Tag im Mittel 0,1—0,2 g. Die Untersucher sahen aber sehr große individuelle Schwankungen in der Breite von 0,08—0,25 g Purin-N. Der individuelle Wert soll für das Einzelindividuum konstant sein. Diese endogenen Purinstickstoffwerte ergeben, auf Harnsäure umgerechnet (die Harnsäure enthält 33,3% N), $0,08 \cdot 33,3 = 0,266$ g Harnsäure und $0,25 \cdot 33,3 = 0,832$ g Harnsäure. Letzterer Wert als endogener Harnsäurewert ist sicherlich zu hoch gegriffen. E. KRAUSS⁴ hat gelegentlich von Eiweißminimumversuchen an unserer Klinik den endogenen Harnsäurewert bei eiweißfreier Kohlehydrat-Fettkost 112—196 mg bei 70 kg, d. h. 1,6—2,8 mg pro Kilogramm oder 50—80 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche, gefunden.

Bei Kindern fanden STEUDEL und ELLINGHAUS⁵ bei Milchkost (Ammenmilch 0,012% Harnsäure, Kuhmilch nur Spuren von Harnsäure, wieviel gebundene Purine in der Milch vorhanden sind, wurde von den Autoren allerdings nicht bestimmt) 26—28,5 mg U—N, d. h. 865,8 mg—949,05 mg Harnsäure.

Dem endogenen Harnsäurewert im Urin entspricht ein bestimmter Harnsäuregehalt des Blutes. Nach 3 Tagen purinfreier Kost findet man für 100 ccm Serum 2,5—4,5 mg Harnsäure (kolorimetrische Bestimmungen nach FOLIX⁶). Für gewisse Krankheitszustände ist der Vergleich der Blutharnsäure- und der Urinharnsäurewerte von Wichtigkeit. Hierbei sind aber nicht die Tageswerte der Harnsäure zu vergleichen, sondern die Serum- und Urinkonzentration; normalerweise entspricht eine niedere Blutkonzentration einer niederen Urinkonzentration, 2—3 mg% im Blut, 20—50 mg% im Urin. Ist die Konzentration im Blut erhöht und dabei die Konzentration im Urin nieder, so weist dies immer auf eine Störung der Harnsäureausscheidung hin. Der Puringehalt des normalen Urins ist sehr nieder. Das Verhältnis des endogenen Harnsäurestickstoffs zum Purinbasenstickstoff schwankt zwischen weiten Grenzen.

Die Ansichten über die Herkunft der endogenen Harnsäure sind nicht ganz einheitlich. Die zunächst liegende Deutung, daß Purinderivate synthetisch gebildet werden und die endogene Harnsäure bedingen, ist in diesem Sinne nicht richtig. Die synthetischen Fähigkeiten des menschlichen Organismus zur Purinsynthese sind im wachsenden Organismus sicher vorhanden, im Organismus des Erwachsenen treten sie vollständig zurück. Trotzdem sehen wir bei entzündlichen Prozessen, bei Leukämien und bei Neubildungen, eine enorme Zahl kernhaltiger Zellen in Erscheinung treten, deren Kern Nucleine enthält, die ihre Entstehung einer endogenen Synthese verdanken. Wenngleich wir die Möglichkeit der Purinsynthese auch beim Erwachsenen für gegeben halten, ist es doch unwahrscheinlich, daß die ziemlich konstante endogene Harnsäurequote von synthetischen Vorgängen herrührt. Vollständig abzulehnen ist die Auffassung, daß auch beim Menschen stickstoffhaltige Schlacken wie Harnstoff zur Harnsäure synthetisiert werden, um ausgeschieden zu werden. Einen Vorgang, wie er im Organismus der Vögel die Regel ist, s. S. 1078, kennen wir beim Säugetier nicht.

¹ SCHREIBER u. WALDVOGEL: Arch. f. exper. Path. **42**, 69 (1899).

² LO MONACO: Boll. Soc. Laici. degli ospedali de Roma **14** (2), 102 (1894).

³ BRUGSCH: Z. exper. Path. u. Ther. **1**, 419 (1905).

⁴ KRAUSS, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 13—59 (1926).

⁵ STEUDEL u. ELLINGHAUS: Arch. Kinderheilk. **78**, 41—52 (1926).

⁶ BENEDICT u. HITCHCOCK: J. of biol. Chem. **20**, 619—627 (1915) — BENEDICT: Ebenda **20**, 629—631 (1915).

Auch die Ansicht, daß die endogene Harnsäurequote durch Verdauungsvorgänge im Sinne einer Sekretion (HIRSCHSTEIN¹, MARES², SMETANKA³, STEUDEL⁴) von Purinen bewirkt werde, ist nur zum Teil richtig, da purinhaltige Sekrete nur bei der Pankreasdrüse (Guanylsäure) in ganz bescheidenem Maße entstehen. Die Versuche von ABL⁵ mit Medikamenten, welche auf die Sekretion verschiedener endokriner Drüsen einwirken, die endogene Harnsäure zu beeinflussen, sind zu vieldeutig, um, wie der Autor es tut, sie im Sinne einer im Darm durch Sekretion entstehenden endogenen Harnsäurequote zu verwerten.

Viel wahrscheinlicher ist die bereits von BURIAN⁶ vertretene Ansicht, daß Muskelarbeit und Drüsentätigkeit die endogene Harnsäure in dem Sinne beeinflussen, daß bei jedweder Organtätigkeit Mauserungsprozesse der Zellen, d. h. Zugrundegehen und Wiederaufbau von Organmaterial stattfindet. Auch die Beziehungen von exogen zugeführten Aminosäuren und anderen von Eiweiß stammenden Nahrungsmitteln zur endogenen Harnsäure sind wohl in diesem Sinne zu deuten. Die endogene Harnsäure ist zum größten Teil durch Mauserungsprozesse im Organismus verursacht und stellt deshalb für jeden Organismus eine individuelle Größe dar, die beim ausgewachsenen Menschen ziemlich konstant bleibt.

C. Aus welchen Bestandteilen ergänzt der Organismus seinen Bedarf an Nucleinsäuren und wie weit ist er zu deren Synthese befähigt?

MIESCHER⁷ hat durch seine klassischen Untersuchungen am Rheinlachs den Nachweis führen können, daß der Rheinlachs Purine synthetisch aus Eiweißbausteinen, d. h. aus Aminosäuren aufzubauen vermag. Der Rheinlachs nimmt während seiner Stromaufwanderung zur Laichzeit keine Nahrung auf. In dieser Periode ist der Rheinlachs in dauerndem Hungerzustand, er lebt von seiner Seitenrumpfmuskulatur, die er vollständig einschmilzt, um von den Bruchstücken des Muskeleiweißes sein Sperma aufzubauen. Herz- und Flossenmuskulatur werden nicht eingeschmolzen. Da die Spermaköpfe ausschließlich aus Nucleinen (Protaminen und Nucleinsäuren) bestehen, muß das Muskeleiweiß einen tiefgreifenden Umbau, d. h. einen Abbau und einen synthetischen Wiederaufbau zu der neuen Klasse von Substanzen erfahren. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß hier eine synthetische Bildung von Nucleinsäuren und ihren Vorstufen, den Purinen, sich vollzieht.

Eine Purinsynthese hat TICHOMIROFF⁸ für das Ei des Seidenspinners, KOSSEL⁹ für das Hühnerei nach der Bebrütung erweisen können. Auch andere Forscher, wie McCOLLUM¹⁰, konnten an purinfrei-ernährten Tieren eine Purinsynthese wahrscheinlich machen. Wie bereits bei der Besprechung der endogenen Harnsäurequote gesagt wurde, kann man einen Menschen lange Zeit purinarm ernähren, ohne daß sich die endogene Harnsäurequote (0.25–0.4 g pro die) ändert. Wir haben

¹ HIRSCHSTEIN: Arch. f. exper. Path. **57**, 229 (1907).

² MARES: Pflügers Arch. **134**, 59 (1910).

³ SMETANKA: Pflügers Arch. **138**, 207 (1911).

⁴ STEUDEL: Hoppe-Seylers Z. **124**, 267 (1922); **127**, 291 (1923).

⁵ ABL, R.: Arch. f. exper. Path. **74**, 119 (1913).

⁶ BURIAN u. SCHUR: Zitiert auf S. 1075.

⁷ MIESCHER, F.: Statistische und biologische Beiträge zur Kenntnis der Leber des Rheinlaches 1880.

⁸ TICHOMIROFF: Hoppe-Seylers Z. **9**, 518 (1885).

⁹ KOSSEL: Hoppe-Seylers Z. **10**, 248 (1886).

¹⁰ McCOLLUM: Amer. J. Physiol. **25**, 120 (1909).

gesagt, daß diese endogene Quote von Mauserungsvorgängen der Zelle herrührt und nicht direkt auf synthetische Prozesse zurückzuführen ist. Derartige Mauserungsvorgänge haben ein Zugrundegehen von Zellkernen zur Ursache, deren Wiederaufbau sich durch Synthese vollziehen muß. Die endogene Harnsäurequote kann also, wenn auch nur indirekt, für den Nachweis einer synthetischen Purinbildung im menschlichen Organismus herangezogen werden. Der wachsende Organismus muß über dieses synthetische Vermögen der Nucleinbildung in ausgedehntem Maße verfügen, da das Kind trotz ständiger Harnsäureausscheidung (26—28,5 mg $\bar{U}$ -N) Kernsubstanzen in großer Menge aufbaut.

Der Mechanismus der Purinsynthese im menschlichen Organismus ist noch ungeklärt. Obwohl das Purinskelett, bestehend aus einer dem intermediären Stoffwechsel geläufigen Dreierkohlenstoffkette und 2 Harnstoffresten, eine Synthese aus diesen Stoffen leicht erscheinen läßt, steht der Beweis für eine derartige synthetische Bildung noch aus. Auf andere Möglichkeiten wurden von KNOOP und WINDAUS¹ und von ABDERHALDEN und EINBECK² hingewiesen. Die ersteren zeigten, daß durch ammoniakalisches Zinkhydroxyd bei Sonnenlicht aus Traubenzucker Methylimidazol wird und über den im Purinring vorgebildeten Imidazolring der Aufbau der Purine erfolgen könnte. Auch die Möglichkeit, daß der im Histidin vorgebildete Imidazolring hierzu verwendet würde, wurde von ABDERHALDEN und EINBECK² und in ähnlicher Weise auch von TREAT B. JOHNSON³ besprochen.

Die synthetische Bildung der Purine im Säugetierorganismus hat den Zweck, beim wachsenden Tiere neue Kernsubstanzen zu bilden, beim erwachsenen Tiere die durch Mauserungsvorgänge zu Verlust gegangenen Zellkerne wieder aufzubauen. Ganz andere Zwecke hat die Harnsäurebildung bei den Vögeln und Reptilien. Während bei den Säugern der Harnstoff als stickstoffhaltige Schlacke des Eiweißstoffwechsels den Organismus verläßt, wird bei den Vögeln der Harnstoff nochmals zur Harnsäure synthetisiert und die Harnsäure als Schlackenprodukt des Eiweißstoffwechsels ausgeschieden. Die Harnsäuresynthese bei den Vögeln hat einen anderen Sinn als bei den Säugern. Aminosäuren (KNIERIEM⁴), exogen zugeführter Harnstoff (H. MEIER⁵) und auch Ammonsalze (SCHRÖDER⁶) gehen nahezu vollständig in Harnsäure über. Die Harnsäuresynthese vollzieht sich nach den Untersuchungen von MINKOWSKI bei Vögeln in der Leber, wie dieser Autor durch Leberexstirpation an diesen Tieren zeigen konnte. Nach Entfernung der Leber der Gans wird nurmehr ein geringer Teil Harnsäure ausgeschieden, die Harnsäurebildung unterbleibt, dafür findet sich milchsäures Ammonium in den Exkreten. Nach diesen Untersuchungen genügt bei den Vögeln ein kleiner Leberrest, um die Harnsäuresynthese aufrechtzuerhalten. MINKOWSKI⁷ glaubt, daß die zur Harnsäuresynthese benötigte Milchsäure nicht aus dem Abbau von Kohlehydraten, sondern aus dem Eiweißstoffwechsel stamme. Ein eindeutiger Beweis dieser Ansicht scheint nicht erbracht. Außer der Milchsäure liefern folgende Substanzen mit Dreierkohlenstoffketten in der Vogelleber Harnsäure: die Malonsäure ($\text{COOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$), die Tartronsäure ($\text{COOH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$), die Mesoxalsäure ($\text{COOH} \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$), ferner Glycerin, Glycerinaldehyd und die entsprechenden Ketonaldehyde, während Propionsäure bei gleichzeitiger

¹ KNOOP u. WINDAUS: Hofmeisters Beitr. **6**, 392 (1905).

² ABDERHALDEN u. EINBECK: Hoppe-Seylers Z. **62**, 323 (1909).

³ TREAT B. JOHNSON: J. amer. chem. Soc. **36**, 337 (1914).

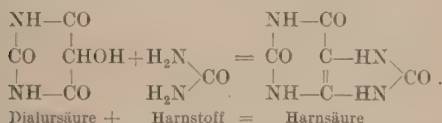
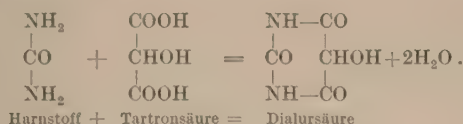
⁴ KNIERIEM: Z. Biol. **13**, 36 (1877).

⁵ MEIER, H.: Inaug.-Diss. Königsberg 1877.

⁶ SCHRÖDER: Hoppe-Seylers Z. **2**, 228 (1878).

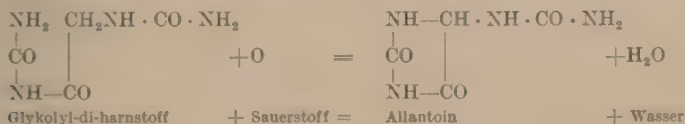
⁷ MINKOWSKI: Arch. f. exper. Path. **41**, 375 (1898).

Harnstoffgabe keine Harnsäurevermehrung verursachte (WIENER¹). WIENER glaubt, daß zur Harnsäuresynthese in der Vogelleber die Dreierkette in eine 2-basische Säure übergeführt werde und die Harnsäuresynthese sich nach folgendem Schema vollziehe:



Neben dieser synthetisch aufbauenden Funktion der Harnsäure zum Zwecke der Exkretion finden wir bei den Vögeln auch einen normalen Abbau von Nucleinsäuren. v. MACH² sowie SCAFFIDI³ und AVELLONE⁴ fanden auch nach Leberextirpation bei Vögeln eine nicht unbedeutende Harnsäureausscheidung, die dem normalen oxydativen Abbau der Nucleinsubstanzen entstammte. Vögel und Reptilien vermögen wohl Purine synthetisch zu bilden, besitzen aber nicht die Fähigkeit die aus dem oxydativen Abbau des intermediären Nucleinstoffwechsels anfallende Harnsäure weiter abzubauen.

Wenngleich wir aus indirekten Beweisen (ständige Harnsäureausscheidung bei purinfreier Kost, Entstehung kernreicher Neubildungen, massenhaftes Auftreten kernhaltiger Leukocyten bei Leukämie) die Fähigkeit des erwachsenen menschlichen Organismus zur Purinsynthese angenommen haben, so ist doch der Mechanismus dieser Synthese noch vollständig ungeklärt. WIENER¹ hat allerdings geglaubt, daß, ähnlich wie bei der Harnsäuresynthese im Vogelorganismus, auch beim Säugetier die Tartron- und Dialursäure eine Rolle spielen und der synthetische Vorgang sich auf ähnlichen Bahnen vollziehe, wie er oben skizziert ist. Gegen eine solche Voraussetzung muß eingewendet werden, daß der Aufbau von Nucleinsäuren im tierischen Organismus nicht zur Harnsäure, sondern zu Aminopurinen führen muß. Eine nachträgliche Amidierung eines synthetisch gebildeten Oxyapurins erscheint durchaus unwahrscheinlich und widerspricht allen unseren Erfahrungen des intermediären Stoffwechsels. KOSSEL und STEUDEL⁵ haben die Möglichkeit einer Purinsynthese über das Cytosin als Zwischenprodukt diskutiert, ohne einen experimentellen Beweis erbringen zu können. Es erscheint aber doch recht wahrscheinlich, daß Aminopyrimidine als Zwischenprodukte bei der Purinsynthese eine Rolle spielen. Die Vermutung EPPINGERS⁶, daß Glykolyldi-harnstoff beim Säugetier sich zum Allantoinring schließe,



¹ WIENER: Hofmeisters Beitr. 2, 42 (1902).

² MACH, v.: Arch. f. exper. Path. 24, 389 (1888).

³ SCAFFIDI: Arch. di Sci. biol. 30, 124 (1922).

⁴ AVELLONE: Kongr.-Zbl. inn. Med. 32, 422 (1923).

⁵ KOSSEL u. STEUDEL: Hoppe-Seylers Z. 38, 49 (1893).

⁶ EPPINGER: Hofmeisters Beitr. 6, 287 (1905).

konnte wohl im Durchblutungsversuch an Hundelebern von diesem Autor bestätigt werden. Jedoch hat sich bisher kein Beweis erbringen lassen, daß Allantoin oder gar Purine auf diese Weise (Glykolyl-di-harnstoff ist bisher als intermediäres Zwischenprodukt nicht gefunden worden) im Säugetierorganismus synthetisch entstünden.

Auf die Möglichkeit, daß die Purinsynthese über den im Purinring vorgebildeten Imidazolring verlaufe, ist bereits auf S. 1078 hingewiesen worden. Es könnte hierzu der im Histidin vorgebildete Imidazolring sowie der durch Ringschluß aus Arginin entstehende Imidazolring herangezogen werden. H. ACKROYD¹ und HOPKINS untersuchten, von dieser Voraussetzung ausgehend, die Allantoinausscheidung bei jungen Ratten, die sie arginin- und histidinfrei ernährten. Die Untersucher fanden unter diesen Verhältnissen ein Zurückgehen der Allantoinausscheidung um 40–50%. Im gleichen Sinne sprechen die Befunde von HARDING und YOUNG², die bei Verfütterung argininreicher Placenten bei jungen Hunden eine Vermehrung der Allantoin- und Harnsäureausscheidung feststellten.

Aus den angeführten Hypothesen und experimentellen Befunden ist zu ersehen, daß der Mechanismus der synthetischen Purinbildung im Säugetierorganismus viele Möglichkeiten offen läßt, daß aber bisher keine der diskutierten Möglichkeiten experimentell festgelegt werden konnte. Obgleich der Reaktionsablauf der Purinsynthese im Säugetierorganismus noch vollständig unklar ist, dürfte an der Tatsache, daß eine Synthese sowohl im wachsenden wie auch im erwachsenen Organismus stattfinden kann, und daß der Mensch nicht auf die exogene Nucleinzufuhr angewiesen ist, aus den oben angeführten Gründen nicht zu zweifeln sein.

D. Das Verhalten der Methylpurine im Stoffwechsel.

TUDICHUM³ hat als erster das Vorkommen von methylierten Purinen im Harn festgestellt. KRÜGER und SALOMON⁴ fanden durch Verarbeitung von 10000 l normalen Menschenharn nicht unerhebliche Mengen von 1-Methylxanthin (31,285 g), 7-Methylxanthin oder Heteroxanthin (22,345 g), 1-7-Dimethylxanthin oder Paraxanthin (15,31 g), 7-Methylguanin oder Epiguanin (3,4 g). Die Methylpurine sind ausschließlich exogener Herkunft und werden mit der Nahrung in Gestalt von Kaffee oder Tee zugeführt. Ein Teil geht unzersetzt durch den Organismus (ROST⁵), der größere Teil erfährt, wie ALBANESE⁶, BONDZYNSKI und GOTTLIEB⁷ fanden, einen Abbau an den Methylgruppen im Organismus. Diese Feststellung ist eine weit über diesen Spezialfall hinausgehende Erkenntnis, da gezeigt wird, daß der tierische Organismus die Fähigkeit, Methylgruppen abzuspalten besitzt, eine Reaktion, die auf chemischem Wege nur mit den energiereichsten Reagenzien und mit Hilfe hoher Temperaturen unter Druck sich vollzieht. Hier sei gleich vorweggenommen, daß auch die Einführung von Methylgruppen eine Reaktion ist, die der Organismus zu leisten vermag. Die Untersuchungen von KRÜGER^{8,9} und seinen Mitarbeitern haben die Abwandlung der Methylpurine im Stoffwechsel der verschiedensten Tiere klargestellt. Die

¹ ACKROYD u. HOPKINS: *Biochemic. J.* **19**, 551 (1916).

² HARDING u. YOUNG: *J. of biol. Chem.* **40**, 227 (1918).

³ TUDICHUM: *Ann. chem. Med.* **1**, 160 (1879).

⁴ KRÜGER u. SALOMON: *Hoppe-Seylers Z.* **24**, 393 (1898); **26**, 352 (1898).

⁵ ROST: *Arch. f. exper. Path.* **36**, 56 (1895).

⁶ ALBANESE: *Arch. f. exper. Path.* **35**, 449 (1895).

⁷ BONDZYNSKI u. GOTTLIEB: *Arch. f. exper. Path.* **36**, 45 (1895); **31**, 385 (1896).

⁸ KRÜGER: *Ber. dtsh. chem. Ges.* **32**, 2118, 3376 (1899).

⁹ KRÜGER: *Arch. f. exper. Path.* **45**, 259 (1901) — *Hoppe-Seylers Z.* **32**, 104 (1901); **36**, 1 (1902).

Autoren konnten zeigen, daß aus Trimethylxanthin (Coffein) über die verschiedenen Dimethylxanthine als Zwischenprodukte Monomethylxanthine entstehen. Eine vollständige Entmethylierung zu Xanthin und Oxydation zur Harnsäure findet trotz einer gegenteiligen Behauptung von ALBANESE und BESSER¹ nicht statt. Diese wichtige Feststellung wurde von SALOMON und MINKOWSKI² bestätigt. Merkwürdigerweise entstehen bei der Entmethylierung von Trimethylxanthin (Coffein) bei den verschiedenen Tierarten als Zwischenprodukte verschiedene Di- und Monomethylxanthine. Hunde und Kaninchen verhalten sich verschieden, einheitlich ist die Entmethylierung nur in jeder Tierklasse. So entsteht beim Hunde aus dem Trimethylxanthin über das 1-3-Dimethylxanthin Methylxanthin, beim Kaninchen über das 1-7-Dimethylxanthin 1-Methylxanthin und 7-Methylxanthin.

Auch mit Organextrakten (Rinderleber) wurde von BRUGSCH und SCHITTENHELM³ versucht, Methylpurine in Xanthine überzuführen. Die Versuche verliefen eindeutig in dem Sinne, daß Xanthin nicht entsteht. Ein gegenteiliger Befund von KOTAKE⁴ erscheint nicht stichhaltig und ändert nichts an der Feststellung des Stoffwechsel- und des Organversuches, daß Methylxanthine nicht zu Xanthin abgebaut werden.

Für die Physiologie und noch mehr für die Diätetik des Nucleinstoffwechsels ist von prinzipieller Wichtigkeit, daß nach Ausschaltung von Tee und Kaffee aus der Nahrung die Methylpurine aus dem Harn verschwinden, und daß die Methylpurine niemals in Xanthin und Harnsäure übergehen. Ein gewisser Einfluß der Methylpurine auf die Harnsäureausscheidung dürfte wohl dadurch zu erklären sein, daß alle diese Stoffe diuretisch wirken und damit indirekt eine Mehrausfuhr von Harnsäure bewerkstelligen können.

1. Der Einfluß des Nervensystems auf den Purinstoffwechsel.

Der Purinstoffwechsel verläuft, wie wir in den vorstehenden Ausführungen gesehen haben, nach der Resorption der im Darm aus den Nucleinen freigemachten Nucleinsäuren im intermediären Stoffwechsel über die Desamidierung der im Nucleotidmolekül gebundenen Aminopurine oder der freien Aminopurine (Purindesamidasen) zu den Oxypurinen und als Endpunkt zur Harnsäure (Purinoxidasen). Beim Menschen und beim anthropoiden Affen gelangt die Harnsäure als Endpunkt zur Ausscheidung, bei den übrigen Säugern wird die Harnsäure noch zu Allantoin oxydiert.

Dieser Stoffwechsel vollzieht sich in gerader Linie von den Aufnahmeorganen über Darm, Gewebe, drüsige Organe zum Exkretionsorgan, zur Niere. Die Niere ist nach unseren heutigen Kenntnissen das hauptsächlichste Ausscheidungsorgan für die Harnsäure. Kleinere Mengen von Harnsäure werden auch durch den Schweiß und wohl auch über die Galle durch den Darm und vielleicht auch zu einem kleinen Teil direkt aus den Geweben rückläufig in den Darm sezerniert. BRUGSCH und ROTHER⁵ haben in einer Reihe von Arbeiten auf die beiden letzteren Ausscheidungsmöglichkeiten, Galle und Darm, hingewiesen. Sie ziehen aus ihren Untersuchungen den weittragenden Schluß, daß die „enterotrope“ Harnsäureausscheidung, wie sie diesen Weg der Ausscheidung durch Galle und Darm benennen, für die Physiologie von einer bisher nicht gewürdigten grundlegenden Bedeutung sei.

¹ BESSER: Therapie der Gegenwart **50**, 321 (1909). ² MINKOWSKI: Zitiert auf S. 1078.

³ SCHITTENHELM, BRUGSCH u. PINKUSSOHN: Zbl. f. d. ges. Physiol. u. Path. d. Stoffw. **8** (1908).

⁴ KOTAKE: Hoppe-Seylers Z. **57**, 378 (1909).

⁵ BRUGSCH u. ROTHER: Klin. Wschft. **1**, 1729 (1922); **2**, 1209 (1923) — Hoppe-Seylers Z. **143**, 48 (1925).

HARPUDE aus der SCHITTENHELMschen Klinik¹ hat durch methodisch einwandfreie Untersuchungen den Gehalt der Galle an Harnsäure als nicht abweichend und parallelgehend mit dem Harnsäuregehalt der übrigen Körpersäfte gefunden und damit die weitgehenden Folgerungen von BRUGSCH und ROTHER in die gebührenden Grenzen verwiesen. Was nun die Harnsäureausscheidung in den Darm betrifft, so muß man die von BRUGSCH und ROTHER für die Darmanalysen nach Harnsäureinjektion gefundenen Werte nur in prozentualer Relation mit dem Gewichte der übrigen Gewebe stellen, um zu erkennen, daß die U-Konzentration im Darm nicht wesentlich von der U-Konzentration anderer Gewebe verschieden ist. In diesem Sinne sprechen auch die Untersuchungen von THANNHAUSER, LURZ und v. GARA² am nierenlosen Hunde. Wir werden also nicht fehlgehen, wenn wir als hauptsächliches Ausscheidungsorgan für die Harnsäure die Niere ansehen und den Ablauf des Purinstoffwechsels in geradliniger Weise vom Aufnahmeorgan zum Exkretionsorgan annehmen. Es sei auch hier nochmals auf die Bedeutung der bakteriellen Purinzersetzung in den tieferen Darmabschnitten verwiesen, aber wiederum betont, daß zur Resorption gelangende Nucleinsäuren und Purine im intermediären Stoffwechsel des Menschen nur bis zur Harnsäure abgebaut werden.

Das Nervensystem kann auf den Ablauf des intermediären Purinstoffwechsels auf 2 Arten Einfluß gewinnen. Erstens: Kann der Ablauf der fermentativen Prozesse (Nucleotidspaltung, Desamidierung und Oxydation) von nervösen Regulationen beeinflußt sein; zweitens ist, wie wir heute sicher wissen, das Exkretionsorgan, die Niere, von nervösen Impulsen beeinflussbar.

Die Autoren, welche die nervöse Regulation des Purinstoffwechsels in den Bereich ihrer Untersuchungen zogen, haben keine wesentliche Unterscheidung dieser beiden Momente aus ihren Experimenten herauslesen können.

MARÈS³ und auch ABL⁴ haben Verminderung der Harnsäureausscheidung nach Pilocarpininjektion beobachtet. Die Untersucher bezogen diese Erscheinung auf eine verminderte Durchblutung des Darmes und auf eine konsekutive Verringerung der purinhaltigen Darmsekrete. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Atophan würde die Atophanwirkung, d. h. die Harnsäuremehrausscheidung, ausbleiben. FALTA⁵, FLEISCHMANN und SALECKER⁶ glaubten nach Adrenalin eine Vermehrung der Allantoinausfuhr beim Tier zu beobachten. Eine Vermehrung der Allantoinausfuhr ohne Diurese beschrieben DRESEL und ULLMANN⁷ nach Coffein- und Diuretingabe. POHL⁸ hat organische und anorganische Gifte untersucht, aber nur nach Adrenalin einen Ausschlag der Allantoin- und Harnsäureelimination nach oben beobachtet. Beim Menschen haben KRAUS und ÖSTREICHER⁹ nach Adrenalininjektion festgestellt, daß zur Zeit der Blutdruckerhöhungen, namentlich bei gleichzeitiger intravenöser Gabe von Natriumurat, die Harnsäureausscheidung absinkt, nach dem Abklingen der Blutdruckerhöhung aber ansteigt. Pilocarpin und Adrenalin summieren sich hinsichtlich der Harnsäureausschwemmung. Atropin verstärkt und verlängert die depressive Phase. Besonders gründlich hat HARPUDE¹⁰ die Einwirkung sympathicomimetischer

¹ SCHITTENHELM u. HARPUDE: Z. exper. Med. **27**, 50 (1922).

² THANNHAUSER, S. J., L. LURZ u. P. v. GARA: Hoppe-Seylers Z. **156**, 251 (1926).

³ MARÈS: Zitiert auf S. 1077.

⁴ ABL: Zitiert auf S. 1077.

⁵ FALTA, W.: Z. exper. Path. u. Ther. **15**, 356 (1914).

⁶ FLEISCHMANN-SALECKER: Z. klin. Med. **80**, 456 (1914).

⁷ DRESEL u. ULLMANN: Z. exper. Med. **24**, 204 (1921).

⁸ POHL, J.: Biochem. Z. **78**, 200 (1917).

⁹ KRAUS-ÖSTREICHER: Kongr. f. inn. Med. **34**, 150 (1922).

¹⁰ HARPUDE: Z. exper. Med. **42**, 1 (1924).

Substanzen auf den Purinstoffwechsel studiert. Hinsichtlich des Adrenalins und Pilocarpins hat er die erwähnten, bereits vorliegenden Untersuchungsergebnisse bestätigt. Als besonders wichtig konnte dieser Autor feststellen, daß durch Ergotamin (2–3 ccm einer 0,5proz. Lösung) die Harnsäureausscheidung unmittelbar nach der Einspritzung einige Stunden stark heruntergedrückt wird, obgleich die Konzentration der Harnsäure im Blut unverändert bleibt. DRESEL und ULLMANN¹ beziehen die Mehrausscheidung nach Coffein und Diuretin und rückwirkend auch den Effekt anderer Pharmaca auf einen Reiz zentraler Sympathicuszentren, die ähnlich wie bei der Piqûre eine Harnsäureausschwemmung auf dem Wege über den peripheren Sympathicus zur Leber auslösen sollen. Aus der gleichen Schule hatte bereits MICHAELIS² nachgewiesen, daß beim Kaninchen durch die Piqûre eine vermehrte Allantoinausscheidung ausgelöst wird. ROSENBERG³ glaubte dann die Erklärung dieses Befundes in einer Mobilisation von Purindepots in der Leber auf dem Wege des Sympathicus experimentell durch Auswaschen künstlich durchbluteter Lebern geben zu können. Die Erhöhung der Purinwerte in der Durchströmungsflüssigkeit sind so gering, daß sie nicht als Beweis für ein Purindepot in der Leber angesehen werden können. Es existiert bis heute nicht der geringste experimentelle Nachweis, daß ein Purindepot in der Leber vorhanden ist. Es fallen deshalb alle Erklärungen, die die Harnsäureausscheidung nach Pharmaca auf eine Mobilisation eines Purindepots in der Leber beziehen wollen, in sich zusammen.

Ein Nachweis, daß die besprochenen sympathico- und vagotropen Substanzen auf die purindesamidierenden und purinoxydierenden Fermente einwirken, ist ebenfalls nicht erbracht, obgleich eine derartige Möglichkeit zugegeben werden muß. Der einzige positive Befund scheint mir die Tatsache zu sein, daß Adrenalin und Pilocarpin die Harnsäureausscheidung beim Menschen, Coffein und Diuretin die Allantoinausscheidung beim Tiere vermehren, Ergotamin und in geringem Maße auch Atropin die Harnsäureausscheidung auf kurze Zeit nicht unbedeutend herabdrücken. Sehen wir uns nun die Art und Weise an, auf welche diese Harnsäureausschwemmung (Adrenalin) und Harnsäureretention (Ergotamin) sich vollzieht, so bleibt die Diurese nahezu unverändert, während die prozentuale Konzentration der Harnsäure im Harn in dem einen Falle erhöht, in dem anderen gesenkt wird.

Adrenalinversuch nach HARPUDER.

	Menge	Gewicht	N g	U %	U g
Vortage 20.—23. X.					
1. Versuchstag 23./24. X. 7–10 Uhr	420	1009	1,53	0,0154	0,064
10–11 „	380	1007	1,48	0,0128	0,049
1–4 „	240	1007	1,54	0,0180	0,043
4–7 „	210	1008	1,65	0,0115	0,024
7–7 „	670	1013	4,80	0,0203	0,136
	1920		11,00		0,316
2. Versuchstag 24./25. X. 7–10 Uhr	360	1005	1,32	0,0173	0,062
1/2 10 Uhr 1 mg Suprarenin intramuskulär 10–11 „	220	1008	1,54	0,0288	0,063
1–4 „	240	1010	1,75	0,0255	0,061
4–7 „	280	1007	1,71	0,0096	0,027
7–7 „	840	1010	5,03	0,0169	0,142
	1940		11,35		0,355

¹ DRESEL u. ULLMANN: Zitiert auf S. 1082.

² MICHAELIS, E.: Z. exper. Path. u. Ther. **14**, 255 (1913).

³ ROSENBERG: Z. exper. Path. u. Ther. **14**, 245 (1913).

Ergotaminversuch nach HARPUDER.

	Menge	Gewicht	N g	$\bar{U}$ %	U g
Vortage 4.—7. XI.					
1. Versuchstag 7./8. XI.					
7—10 „	270	1013	1,87	0,0255	0,069
10—1 „	340	1009	1,63	0,0120	0,041
1—4 „	160	1017	1,73	0,0396	0,063
4—7 „	165	1022	1,97	0,0290	0,048
7—7 „	450	1017	5,13	0,0315	0,142
	1385		12,33		0,363
2. Versuchstag 8./9. XI.					
7—10 Uhr	125	1026	1,32	0,0541	0,068
$\frac{1}{2}$ 10 Uhr 2 ccm Ergo- tamin intramuskulär	485	1003	1,55	0,0038	0,018
1—4 „	210	1010	1,72	0,0177	0,037
4—7 „	110	1027	—	0,0265	0,029
7—7 „	420	1023	4,96	0,0341	0,143
	1350		?		0,295

HARPUDER zieht aus seinen Versuchen den Schluß, daß Sympathicuslähmung mit Ergotamin die Harnsäureausfuhr vermindert, Sympathicusreizung die Harnsäureausscheidung vorübergehend und nicht sehr erheblich steigert. Über den Mechanismus dieses Vorgangs spricht HARPUDER sich nicht aus, er glaubt ihn vielleicht durch Mobilisierung der Harnsäure der Gewebe zu erklären. Nachdem ELLINGER und HIRT¹ die sekretorische Beeinflussung der Niere durch den Sympathicus klargestellt haben, scheint mir die Erklärung dieser Befunde nicht so sehr in einer primären Mobilisierung der Gewebsharnsäure zu liegen, als vielmehr in einer direkten Beeinflussung der Sekretionsarbeit der Niere vom Sympathicus aus, wodurch die Erhöhung resp. Verminderung der Harnsäuresekretion (prozentuale Konzentration) in Erscheinung tritt. Eine Beeinflussung der Gewebsdepots dürfte erst durch das Nachströmen von Harnsäure ins Blut erreicht werden, wenngleich auch eine direkte Beeinflussung der extrarenalen Capillaren durch diese Pharmaca stattfinden könnte. Die Versuche von HARPUDER erscheinen mir deshalb besonders wichtig, weil gleichzeitig mit der Harnsäureausscheidung die Ausscheidung der anderen N-haltigen Schlacken als Gesamt-N bestimmt wird. Es zeigt sich, daß wohl die Harnsäureausscheidung in ihrer prozentualen Konzentration durch sympathicomimetische Substanzen, besonders deutlich im Ergotaminversuch, verändert wird, daß aber die Ausscheidung der anderen N-haltigen Substanzen unverändert bleibt. *Damit ist der Nachweis erbracht, daß die harnsäureausscheidende Funktion der Niere (das Angebot der Blutharnsäure bleibt in seiner Konzentration unverändert) isoliert von anderen Funktionen der Niere vom Nervensystem aus beeinflussbar ist.*

Ganz in diesem Sinne sprechen auch die Untersuchungsergebnisse von STARKENSTEIN², der durch Gabe von Calciumchlorid bei gleichbleibender Blutharnsäure eine Senkung der prozentualen Konzentration und der absoluten Menge der ausgeschiedenen Harnsäure feststellen konnte.

Es bleibt nunmehr zu erörtern, inwieweit sich in diese experimentellen Ergebnisse die bisherigen Beobachtungen der Atophanwirkung einordnen lassen. Das Atophan, die Phenylethanolcarbonsäure, wurde von NIKOLAIER und DOHRN³ eingeführt, da sie zeigen konnten, daß es die Harnsäureausscheidung beim Gesunden wie beim Gichtkranken steigert. Das Maximum der Harnsäuresteigerung erfolgt an dem der Atophangabe folgenden Tag. Dieser Befund wurde von allen Nachuntersuchern bestätigt. Über den Mechanismus der Mehrausscheidung

¹ ELLINGER u. HIRT: Arch. f. exper. Path. **106**, H. 3/4 (1925).

² STARKENSTEIN: Biochem. Z. **106**, 139 (1923).

³ NIKOLAIER u. DOHRN: Dtsch. Arch. klin. Med. **93** (1908).

sowohl der endogenen wie auch der exogenen Harnsäure bei Atophangabe scheinen die Meinungen noch nicht einheitlich. Die Frage, ob das Atophan die intermedären Purinfermente im Sinne einer verminderten Harnsäurebildung beeinflußt, oder ob das Atophan die Niere, wie dies als erster WEINTRAUD behauptete, in ihrer harnsäureausscheidenden Funktion stimuliert, wurde von STARKENSTEIN einer eingehenden Untersuchung unterworfen. STARKENSTEIN findet in Versuchen mit menschlichem Leberbrei mit und ohne Atophanzusatz, daß die Harnsäurebildung mit Atophan gehemmt und die Purinbasen vermehrt werden. Diese Zahlen erscheinen aber in ihrer Auswertung auf die viel größere Harnsäureausscheidung im Urin nach Atophan als verursachendes Moment nicht ausreichend. Betrachtet man die Zahlen der

Harnsäureausscheidung nach Atophandarreichung beim Ge-

Atophanwirkung nach STARKENSTEIN.

Datum	Harnmenge in ccm	Harnsäure in g	mg %	Anmerkung
30. I.	1250	0,4213	33	
31. I.	1350	0,4122	31	
1. II.	1920	0,3912	20	
2. II.	1460	0,3844	26	
3. II.	1600	0,4458	29	1 g Atophan
4. II.	1360	0,5775	44	1 „ „
5. II.	1440	0,4914	34	1 „ „
6. II.	1220	0,3900	32	1 „ „
7. II.	1220	0,4115	33	1 „ „
8. II.	1400	0,4106	29	1 „ „

für das Atophan gilt, wurde auch für alle Abkömmlinge der Phenylehynolincarbonsäure festgestellt. Besonders gilt dies für das von HEMKE¹ und mir untersuchte Artosin (Anthranylphenylehynolincarbonsäure). Beim Artosin setzt die Konzentrationssteigerung im Urin erst am zweiten Tage ein.

Artosinwirkung nach eigenen Untersuchungen bei Gesunden.

Datum	Kost	Harnmenge in ccm	Spez. Gewicht	$\bar{U}$ mg %	U Tagesmenge mg	U im Blut mg %	Verordnung
11. X. 1921	Purinfrei	1520	1016	28,4	431,68	—	Harnsäureausscheidungsgleichgewicht
12. X.	„	1360	1019	32,4	430,64	2,7	3. X. 0,3 Artosin
13. X.	„	2103	1012	22,4	460,00	2,55	—
14. X.	„	1340	1017	46,4	621,76	2,05	—
15. X.	„	1620	1014	32,0	518,4	—	—
16. X.	„	1620	1014	24,4	395,28	2,05	—
17. X.	„	1920	1013	14,2	272,69	—	—
18. X.	„	1520	1020	28,4	431,88	2,55	3. X. 0,3 Artosin
19. X.	„	1700	1016	28,4	462,8	2,55	—
20. X.	„	1787	1016	32,4	579,96	—	—
21. X.	„	1670	1018	24,4	407,48	1,05	—

Die Phenylehynolincarbonsäure und deren Derivate beeinflussen die Harnsäurekonzentration im Urin, ohne daß hierbei das Angebot an die Niere (Blutharnsäure) erhöht wird. Der Schluß dürfte wohl gerechtfertigt sein, daß die Atophanwirkung in erster Linie eine Wirkung auf diejenigen nervösen Elemente darstellt, welche die Harnsäurekonzentrationsarbeit der Niere beeinflussen. Inwieweit außer dieser eindeutigen, von allen Untersuchern gefundenen Wirkung, noch eine Einwirkung des Atophans auf die fermentative Harnsäurebildung stattfindet,

¹ HEMKE: Klin. Wschr. 2, Nr 32 (1923).

erscheint zum mindesten noch sehr fraglich. Diese Feststellung der Atophanwirkung beim Gesunden ist von prinzipieller Bedeutung für die Deutung der gleichartigen Atophanwirkung auf die Harnsäurekonzentration im Urin des Gichtkranken.

Eine Beeinflussung der Harnsäureausscheidung durch inkretorische Organe dürfte im Bereich der Möglichkeit liegen, da die Inkrete auf das vegetative Nervensystem eingestellt sind. Einschlägige Beobachtungen liegen bisher nicht vor. Nur bei der Akromegalie fanden FALTA, THANNHAUSER und CURTIUS¹, SCHITTENHELM und HARPUDE² eine Vermehrung der Gesamtharnsäureausscheidung, die aber nach THANNHAUSER und CURTIUS nicht durch eine isolierte Beeinflussung der Harnsäureausscheidung, sondern durch eine Erhöhung des gesamten Stoffumsatzes anzusehen ist.

Zusammenfassend läßt sich über den Einfluß des Nervensystems auf den Ablauf des Purinstoffwechsels sagen, daß nervöse Momente auf die fermentativen Prozesse des Purinstoffwechsels (Nucleotidspaltung, Desamidierung und Oxydation) regulierend einwirken können. Einen Nachweis dieses Geschehens konnte man bisher in eindeutiger Weise nicht führen. Hingegen erscheint die nervöse Beeinflußbarkeit der Ausscheidung der Endprodukte des Purinstoffwechsels (Harnsäure beim Menschen, Allantoin beim Tiere) durch endogene und exogene Substanzen außer allem Zweifel.

2. Störungen des Purinstoffwechsels.

Eine krankhafte Abartung des Purinstoffwechsels könnte in einer Störung des fermentativen Abbaues der Nucleinsäuren zur Harnsäure begründet sein. Der fermentative Abbau der Nucleinsäuren ist, wie wir gesehen haben, nicht an die Tätigkeit eines Organes gebunden. In fast allen Organen finden sich purin-desamidierende und oxydierende Fermente, die ihre Wirkung sowohl an den, im Nucleinsäuremolekül noch festhaftenden Purinen, wie auch an den freien Purinen, zu entfalten vermögen. Aus diesem vielfältigen Vorkommen dieser Fermente in den verschiedensten Organen ist es zu erklären, daß auch bei erhöhter Inanspruchnahme, die durch vermehrte exogene Zufuhr (Fleischkost, Briesmahlzeit), wie auch bei vermehrter endogener Bildung (Pneumonie, Leukämie), eine Störung des Abbaues, der zwangsläufig zur Harnsäure führt, nicht festzustellen ist. Es wird in diesen Fällen mehr Harnsäure gebildet, die Funktionsbreite der fermentativen Fähigkeiten des Organismus reicht in allen Fällen vollständig aus, um das physiologische Endprodukt, die Harnsäure, in vermehrtem Maße entstehen zu lassen.

Wir kennen aber eine Erkrankung, bei der harnsaurer Natron im Körper zurückbleibt und sich in bestimmten Geweben, im Knorpel, in den Sehnscheiden und Knochen in kristallisierter Form abgelagert. Seit WOLLASTON³ im Jahre 1797 diese Ablagerung als Krystalle von harnsaurem Natrium erkannt hat, ist die Forschung eifrigst bemüht, die Ursache dieser Harnsäureretention im Körper zu ergründen. Obgleich das klinische Krankheitsbild, welches durch diese Harnsäureablagerungen verursacht wird, unter dem Namen „Gicht“, Arthritis urica, sowohl klinisch wie auch pathologisch-anatomisch heute als fest umgrenzter Symptomenkomplex dasteht, ist über die Pathogenese dieser Erkrankung der Streit der Meinungen noch nicht zur Ruhe gekommen. Während die einen die Gicht als eine Störung des fermentativen Purinstoffwechsels ansehen, glauben andere hinwiederum für das Krankheitsbild der Gicht eine abnorme Beschaffenheit verschiedener Gewebe, die die Harnsäure besonders stark festhalten sollen, ansprechen zu müssen. Eine dritte Gruppe von Autoren sieht in der Gicht nicht eine

¹ THANNHAUSER u. CURTIUS: Arch. klin. Med. **143**, 187 (1923).

² SCHITTENHELM u. HARPUDE: Zitiert auf S. 1082.

³ WOLLASTON: On gouty and urinary concretions, Philosoph. Transact. **2**, 386 (1797).

Stoffwechselkrankheit sensu strictiori, sondern glaubt als ätiologisches Moment dieser Krankheit, daß die Harnsäure ja in gleicher Weise wie beim Gesunden gebildet wird, eine Störung der Harnsäureausscheidung feststellen zu können.

Bevor wir auf die Klinik der Gicht eingehen, sei im Anschluß an die Betrachtungen der Physiologie des Purinstoffwechsels die Ätiologie der Gicht besprochen.

Der Angelpunkt aller Gichttheorien ist die Frage der Uricolyse. Wir haben in dem vorausgehenden Kapitel bereits ausführlich begründet, daß beim Menschen eine intermediäre Uricolyse in nennenswerter Weise nicht stattfindet. Ich verweise auf die dort zusammengetragenen experimentellen Befunde, die zu dieser Schlußfolgerung berechtigen. Es ist durchaus einleuchtend, daß ein fermentativer Abbau der Harnsäure, den der gesunde Mensch im normalen Getriebe des Stoffwechsels nicht vollzieht, beim kranken Menschen, d. h. beim Gichtkranken, nicht gestört sein kann. Die Ursache der Anhäufung von harnsaurem Natron im Körper des Gichtikers kann also nicht in einer verschlechterten Fähigkeit, die Harnsäure weiter abzubauen, gelegen sein. Noch viel weniger erscheint beim Gichtkranken eine verschlechterte Harnsäurebildung, d. h. eine Minderung der fermentativen Desamidierung und Oxydierung der Aminopuringlycoside und Aminopurine stattzuhaben. Die Harnsäure wird beim Gichtkranken und Normalen, wie THANNHAUSER und BOMMES¹ durch Injektionsversuche mit Adenosin und Guanosin zeigen konnten, in gleicher Weise gebildet. Diese Versuche erfuhr durch SEVERIN² und GUDZENT³, sowie durch THANNHAUSER und SCHABER⁴ ihre Bestätigung und konnten durch BRUGSCH und ROTHER⁵ nicht erschüttelt werden. Es fehlt bis heute jedweder experimentelle Beweis, daß die Gicht durch eine Fermentstörung des Purinstoffwechsels verursacht wird. Wenn BRUGSCH und SCHITTENHELM⁶ ihre Auffassung von der Gicht mit folgenden Worten zum Ausdruck brachten „verlangsamte Harnsäurebildung, verlangsamte Harnsäurezerstörung, verlangsamte Harnsäureausscheidung“, so ist von dieser Auffassung heute nurmehr ein Pfeiler, die verlangsamte Harnsäureausscheidung, als einwandfrei stehen geblieben. In ihren letzten Veröffentlichungen sind beide Autoren, besonders BRUGSCH, von ihrer Fermenttheorie abgerückt. Damit dürfte zunächst die weitere Diskussion über die gemutmaßte Fermentstörung des Purinstoffwechsels sich erübrigen.

Das sichtbare Zeichen der Gicht ist der Tophus. Wenn man den Tophus eröffnet und mikroskopiert, findet man im nekrotischen Gewebe, das von einem Granulationswall von Zellen umgeben ist, die feinen Nadeln des harnsauren Natrons. Das Sinnfällige dieser Erscheinung ist, daß das harnsaure Natron diese Veränderungen des Tophus hervorruft. Nun kann man aber auch sagen, das Gewebe macht den Tophus, d. h. gewisse Gewebe besitzen eine derartige Affinität zur Harnsäure, daß sie die Harnsäure, die in der Gewebsflüssigkeit zuströmt, festhalten und allmählich zum Auskristallisieren bringen. Das Gewebe wäre somit die *Materia peccans* und nicht die Harnsäure. Die Harnsäureablagerung wäre nur die Folge einer „Abartung des Mesenchyms“ (UMBER⁷) oder, wie später GUDZENT⁸ sich ausdrückte, „die Uratohisteechie“ gewisser Gewebe würde das ursachliche Moment der gichtischen Ablagerungen sein. Das Gemeinsame der

¹ THANNHAUSER u. BOMMES: Kongr. f. inn. Med. 1913 = Hoppe-Seylers Z. **91**, 330 (1914).

² SEVERIN: Habilitationsschrift, Breslau 1916.

³ GUDZENT: Z. klin. Med. **86**, 35 (1918).

⁴ THANNHAUSER u. SCHABER: Hoppe-Seylers Z. **115**, 170 (1921).

⁵ BRUGSCH u. ROTHER: Hoppe-Seylers Z. **43**, 48 (1920); ebenda **110**, 245 (1925).

⁶ BRUGSCH u. SCHITTENHELM: Z. exper. Path. u. Ther. **4** u. **5**.

⁷ UMBER: Ätiologie und Pathologie der Gicht. Dtsch. med. Wschr. **47**, 216 (1921).

⁸ GUDZENT: Experimentelle Beiträge zur Pathogenese der Gicht. Med. Klin. **2**, 747 (1920). — GUDZENT, WILLE u. KEESER: Z. klin. Med. **90**, 147 (1921).

älteren UMBERSCHEN und der jüngeren GUDZENTSCHEN Deutung ist eine besondere Affinität gewisser Gewebe zur Harnsäure. Dies wird wohl niemand bestreiten, denn solange es eine Gichtforschung gibt, hat man dies gesehen. Wäre aber die Ansicht dieser Forscher die richtige, daß gewisse Gewebe die Harnsäure primär festhalten, ohne daß es vorher zu einer Anstauung von Harnsäure im Blut und in den Geweben gekommen ist, so müßte die Harnsäurekonzentration im Blut und in den Säften zurückgehen zugunsten der Anhäufungen von Harnsäure in gewissen Geweben. Einen ähnlichen Vorgang sehen wir bei der Pneumonie und bei der Exsudatbildung, wo das Kochsalz aus dem Blute in die erkrankten Gewebe hineinwandert und in den Säften in seiner Konzentration zurückgeht.

Beim Stauungsikterus finden wir meist ein Ansteigen des Bilirubins im Blute, später geht der Bilirubingehalt des Blutes zurück, der Ikterus der Gewebe steigt an. Bei der Gicht ist das Gegenteil der Fall. Seit GARROD¹ dem Älteren wissen wir, daß in dem Blut des Gichtkranken sich die Harnsäure dauernd anstaut. In Tausenden von Nachuntersuchungen mit den verschiedensten Methoden ist die von GARROD gefundene Hyperurikämie bestätigt worden. Soll man dieses Kardinalsymptom der Gicht umstoßen, weil ganz vereinzelt Gichtkranke beobachtet wurden, die trotz bestehender Tophi einen normalen oder wenig erhöhten Gehalt von Harnsäure im Blute hatten? (GUDZENT.) Es ist wohl möglich, daß ein solches Verhalten bei langanhaltender purinfreier Kost unter therapeutischer Einwirkung vorkommen kann. Die Mobilisation harnsauren Natrons aus alten Tophis, die durch einen Granulationswall abgegrenzt und teils verkalkt sind, dürfte auch durch eine noch so lange, purinfreie Kost nicht zu erzwingen sein. Es ist verständlich, daß nach Ausschwemmung der beweglichen Depots auch bei bestehenden Tophi nach langdauernder, purinarmer Ernährung normale Blut-harnsäurewerte in seltenen Fällen gefunden werden können.

Diese Ausnahmen können aber die Regel nicht entkräften, daß bei der Gicht der Gehalt des Blutes und der Gewebe an harnsaurem Natron erhöht gefunden wird. Das Primäre ist Anstauung der Harnsäure in den Säften, das Sekundäre die Auskrystallisation in gewissen Geweben. Auch die Deutung der Anhäufung der Harnsäure im Blute durch ein Überlaufen der primär im Gewebe retinierten Harnsäure ins Blut ist hinfällig, da ein intaktes Exkretionsorgan, d. h. eine funktionell intakte Niere, auf dieses ständige Überlaufen von Harnsäure aus den Geweben mit einer vermehrten Ausscheidung antworten würde, wie sie es zweifellos bei jedem vermehrten Angebot (Leukämie, Pneumonie) zu tun imstande ist. Daß die Niere beim Gichtkranken das vermehrte Angebot an Harnsäure nur mangelhaft ausscheidet, soll später besprochen werden. Hier sei nochmals hervorgehoben, daß wir keinen Anhaltspunkt aus den experimentellen Befunden gewinnen können, daß die Tophusbildung primär durch eine Abartung des mesenchymalen Gewebes verursacht wird. Mit dem Wort „erhöhte Harnsäureaffinität“, „Urato-histechie“, „mesenchymale Abartung“ ist nichts gewonnen, im Gegenteil, es sind unklare, dem Experiment nicht zugängliche Begriffe vor die experimentellen Tatsachen gesetzt. Wenn man einem Gesunden irgendeine molekular gelöste Substanz injiziert, so verschwindet sie ziemlich rasch aus dem Blute (MAGNUS², E. FREY³) ohne zunächst im Harn zu erscheinen. Die injizierte Substanz wird erst allmählich, je nach dem Tempo der Abwanderung durch die Niere, wieder ins Blut abgegeben und weiter ausgeschieden, mit anderen Worten, jede Infusion vollzieht sich nicht nur auf dem geraden Wege Blut—Niere, sondern zweigt sich in

¹ GARROD, A.: Natur und Behandlung der Gicht. Übersetzt von EISENMANN. Würzburg 1861.

² MAGNUS: Arch. f. exper. Path. 44, 68 (1900).

³ FREY, E.: Pflügers Arch. 177, 110 (1919).

die Gewebe ab. In gleichem Maße als durch das Ausscheidungsorgan die Blutkonzentration des injizierten Stoffes verringert wird, strömt dieser aus dem Gewebe ins Blut wieder ein. Ist die Ausscheidung gestört, so ist verständlich, daß die injizierte Substanz aus den Geweben nicht nachströmt, sondern dort zurückgehalten wird. Es würde aber unrichtig sein, in einem solchen Falle für den anormalen Ablauf eines Injektionsversuches nur das Gewebe verantwortlich zu machen. In diesem Sinne sind die Injektionsversuche mit harnsaurem Natron beim Gichtkranken (GUDZENT¹) zu deuten.

Eine andere Frage ist allerdings, warum die in den Geweben angehäuften Harnsäure gerade in den Knorpeln, Sehngeweben und in den Schleimbeuteln zur Ausscheidung gelangt. Die Bestimmungen von R. BASS² und eigene Untersuchungen an Gelenkpunktaten von Gichtkranken zeigten, daß in diesen Punktaten die Harnsäurekonzentration, sofern man von ungelösten Partikelchen absetzen läßt, nicht wesentlich höher ist als im Serum (eigene Beobachtungen: 11 mg % in der Gelenkflüssigkeit, 9 mg % im Blut); das ist ein Konzentrationsunterschied in der gleichen Größenordnung, wie wir ihn für andere Serumbestandteile in der Ödemflüssigkeit im Vergleich zum Serum finden. Von einer besonderen Anreicherung an gelöstem, harnsaurem Natron kann in der Gelenkflüssigkeit nicht gesprochen werden. Die Untersuchungen von ALMAGIA³ und BRÜGSCHE und CITRON⁴ haben ergeben, daß Knorpel- und Sehngewebe aus einer stark konzentrierten Harnsäurelösung die Harnsäure an sich reißen. Für einen derartigen Adsorptionsvorgang kommen die verschiedensten Bedingungen des umgebenden Mediums, welches die Harnsäure gelöst enthält, in Frage. Vor allem hängt es von der Art der umgebenden Lösung ab. Auf S. 1051 u. 1052 sind die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure und ihres Natriumsalzes in wässriger wie auch in physiologischen, kolloidalen Flüssigkeiten besprochen. Hier sei nur nochmals darauf hingewiesen, daß das harnsaure Natron außerordentlich leicht übersättigte Lösungen bildet, und daß die Kolloide, die die übersättigte Lösung umgeben, für den Zustand, d. h. für das Gelöstbleiben oder das Ausfallen, ausschlaggebend sind. So konnte HARPUDER⁵ zeigen, daß die Harnsäure (das Harnsäureanion) von Suspensionen adsorbiert und von positiv geladenen hydrophoben und hydrophilen Kolloiden gebunden wird. In diesem Sinne sind auch die bereits zitierten Versuche von ALMAGIA³ mit Gelenkknorpeln zu verstehen.

Das Ausfallen des harnsauren Natrons im Knorpel- und Sehngewebe könnte durch die besondere eigentümliche Zusammensetzung dieser Gewebe verursacht sein. Der Knorpel und die Sehnen sind außerordentlich kolloidreich und besonders dürfte ihr Gehalt an Natriumionen sie vor anderen Gewebsarten auszeichnen. Es wäre verständlich, wenn durch eine Abdiffusion von Natriumionen aus dem Knorpelgewebe nach dem Massenwirkungsgesetz die Löslichkeit des, in übersättigter Lösung sich befindlichen, Natronsalzes in den Säften stark herabgesetzt würde und dadurch ein Ausfallen hervorgerufen würde. Auch der kolloidale Zustand der im Serumkolloid gelösten Körper dürfte beim Durchtreten durch die Kolloide des Knorpels nicht unverändert bleiben. Das wesentlichste Moment aber, das nächst diesen besonderen physikalisch-chemischen Bedingungen das Aus-

¹ GUDZENT, F.: Zitiert auf S. 1087.

² BASS, R. u. O. NEUBAUER: Beitrag zur Pathogenese der Gicht. Dtsch. Arch. klin. Med. **119**, 482 (1916).

³ ALMAGIA: Zur Lehre vom Harnsäurestoffwechsel, III. Mitt. Über das Absorptionsvermögen der Knorpelsubstanz für Harnsäure. Hofm. Beitr. **7**.

⁴ BRÜGSCHE u. CITRON: Über die Absorption von Harnsäure durch Knorpel. Z. exper. Path. u. Ther. **5** (1908).

⁵ HARPUDER, K. u. H. ERBSEN: Untersuchungen zur Löslichkeit des Harns. Biochem. Z. **148**, 344 (1924).

fallen des harnsauren Natrons in den Knorpeln und Sehnen begünstigt, ist die außerordentlich langsame Zirkulation der Gewebsflüssigkeit gerade in diesen Organen.

Der Flüssigkeitsaustausch durch die dichten Schichten des gefäßlosen Knorpels geschieht lediglich durch die Saftlücken und durch Diffusion. Der Flüssigkeitsstrom ist besonders langsam. Ein Ausfallen von Substanzen, die unter ungünstigen Lösungsbedingungen durchtreten, dürfte an diesen dichten Oberflächen besonders leicht sein. An mikroskopischen Bildern sieht man die Harnsäure in fontäneartigen Büscheln von der Knorpeloberfläche her auskrystallisieren, gewissermaßen als sichtbares Zeichen der Strömungsrichtung.

Aus diesen Tatsachen ist ersichtlich, warum gerade das harnsaure Natron sich im Knorpel- und Sehnengewebe anreichert und hier ausfällt. Das harnsaure Natron kommt aber nur dann an diesen Geweben zur Auskrystallisation, wenn primär im Blut und in den Säften eine hohe Konzentration von harnsaurem Natron vorhanden ist. Selbst in diesen Gewebsteilen kann deshalb von einer primären Uratohistiechie nicht gesprochen werden. Umso unzulässiger ist es, eine allgemeine Uratohistiechie als Ursache der Gicht anzunehmen. Die Harnsäure tritt nur in die Gewebe über, wenn sie primär im Blute sich anstaut.

Aus diesen Überlegungen geht hervor, daß die Ätiologie der konstitutionellen Gicht weder durch eine Fermentstörung des Purinstoffwechsels, noch durch eine besondere Abartung des mesenchymalen Gewebes, einer krankhaften Uratohistiechie dieses Gewebes, zu erklären ist.

Das gichtische Syndrom besteht in den, von allen Autoren anerkannten, durch vielfache Untersuchungen festgelegten Symptomen: Gelenkerkrankungen, hohe Harnsäurekonzentration im Blut, niedere Harnsäurekonzentration im Urin. Die Tagesmenge der ausgeschiedenen Harnsäure muß nicht nieder sein, das Wesentliche bei der Gicht ist, daß der hohen Harnsäurekonzentration des Blutes eine relativ niedere Harnsäurekonzentration des Urins gegenübersteht. In verschiedenen Arbeiten versuchte ich zu zeigen, daß bei der primären, konstitutionellen Gicht die Fähigkeit, die Harnsäure aus dem Blute in einer hohen Konzentration in den Harn zu sezernieren, zeitweise eingeschränkt ist. Diese Störung der Nierensekretion für einen bestimmten Harnbestandteil kann ihren Grund in der Nierenzelle selbst, oder in den, ihrer Funktion übergeordneten, nervösen Organen haben. Eine strenge Unterscheidung, ob bei einer Funktionsstörung die Zelle selbst oder der, die zellulären Funktionen beeinflussende, vegetative Nerv erkrankt ist, dürfte mit unserer heutigen Methodik noch nicht ausführbar sein. Es steht aber fest, daß durch pharmakologische Agentien (s. S. 1082ff) die Harnsäureausscheidung isoliert einflußbar ist. Derartige Pharmaka (Adrenalin, Ergotamin) sind Substanzen, die exquisit auf den Sympathicus einwirken. Obgleich es sehr reizvoll und durchaus nicht unwahrscheinlich anzunehmen ist, daß das wesentliche Symptom der Gicht die eingeschränkte Fähigkeit, die Harnsäure aus dem Blut in den Urin zu konzentrieren, in einer, durch das vegetative System verursachten Sekretionsstörung der Niere liegt, so möchte ich trotzdem meine Auffassung nicht so scharf präzisieren und lediglich die Tatsache der gestörten Nierenfunktion für die Harnsäureausscheidung als funktionellen Komplex für die Ätiologie der Gicht verantwortlich machen.

GARROD der Ältere¹, der als erster die Hyperurikämie beim Gichtkranken entdeckte, nahm als Ursache der Gicht eine anatomische Veränderung der Niere an. Diese Auffassung, obwohl in ihr bereits das wesentliche ätiologische Moment der Gicht, die krankhaft veränderte Nierentätigkeit, enthalten ist, konnte nicht aufrecht erhalten werden, da bei sehr vielen Gichtkranken durch Sektionen ana-

¹ GARROD, A.: Zitiert auf S. 1088.

tomisch vollständig intakte Nieren gefunden wurden. Andererseits hat es immer Gichtkranke gegeben, bei denen die schwersten Veränderungen an der Niere gefunden wurden. Das waren aber meist Kranke, bei denen die Gicht erst *nach* der Nierenerkrankung, die sehr oft durch exogene Schädigungen (Blei und Alkohol) bedingt war, eingesetzt hat.

Nach unserer Auffassung müssen wir 2 Gruppen von Gichtkranken ihrer Ätiologie nach unterscheiden. Erstens: *die primäre, konstitutionelle Gicht*. Sie ist eine isolierte Funktionsstörung der Niere für die Harnsäuresekretion. Bei der primären, konstitutionellen Gicht liegt der Störung kein morphologisch verändertes Substrat zugrunde, die Störung ist rein funktionell und kann ihre Ursache in der Zelle selbst oder, was wahrscheinlicher ist, in dem die Sekretion beeinflussenden vegetativen System haben. Die Ausscheidung aller harnfähigen Substanzen, mit Ausnahme der Harnsäure, geschieht bei der primären konstitutionellen Gicht normal, während die Harnsäure trotz hoher Blutharnsäurekonzentration nur ungenügend (meist unter 50 mg%) in dem Urin konzentriert wird. Dadurch kommt das für die primäre, konstitutionelle Gicht charakteristische Syndrom, hohe Konzentration der U im Blut, niedere Konzentration der U im Urin, zustande.

Zweitens: *Die sekundäre Gicht*. Sie ist die Folge einer chronischen Nierenerkrankung, die neben anderen Funktionsstörungen auch zur Störung der Harnsäureausscheidung geführt hat. Bei der sekundären Gicht finden wir schwere morphologische Veränderungen der Niere, die in chronisch entzündlichen Prozessen mit Schrumpfung oder in schweren Gefäßveränderungen der Niere, die ebenfalls zur Schrumpfung geführt haben, bestehen. Das Gemeinsame beider Formen ist die hohe Harnsäurekonzentration im Blute, die niedere Harnsäurekonzentration im Urin. Bei der primär konstitutionellen Gicht sind diese Symptome durch eine wahrscheinlich vom vegetativen System aus beeinflusste Funktionsstörung, die entsprechend der Ätiologie in Schwankungen verläuft, hervorgerufen. Bei der sekundären Gicht ist die Ausscheidungsstörung der Harnsäure durch schwere anatomische Veränderungen des Substrats bedingt, und neben der Harnsäureausscheidung auch die Ausscheidung aller harnfähigen Substanzen gestört. Hier sind keine großen Schwankungen der Konzentration mehr wahrzunehmen, hier bleibt infolge der anatomisch nachweisbaren Schädigung die Konzentration aller harnfähigen Stoffe und auch der Harnsäure dauernd niedrig. Die Harnsäureretention ist bei der sekundären Gicht nur eine Teilerscheinung einer allgemeinen Schlackenretention. Durch pharmakologische Agentien ist bei der primär konstitutionellen Gicht die Harnsäurekonzentration im Urin zu beeinflussen (Atophan und seine Derivate, Ergotamin). Bei der sekundären Gicht ist die Konzentration ziemlich starr und pharmakologisch weniger beeinflussbar.

Auch die primäre, konstitutionelle Gicht kann bei sehr langer Dauer zu anatomischen Veränderungen der Niere führen. Es kann sich auch bei der primären, konstitutionellen Gicht im Endstadium eine Gefäßschrumpfniere finden. Es ist aber nicht die Regel, daß die funktionelle Nierenstörung zu einer anatomischen Veränderung der Niere führen muß.

Wir haben gesehen, daß bei der primären, konstitutionellen, sowie bei der sekundären Gicht eine Anreicherung der Säfte mit harnsaurem Natron stattfindet. Wir versuchten ferner (S. 1089 u. 1090) zu erklären, warum gerade das Knorpel- und Sehngewebe prädestiniert scheint, aus den, mit harnsaurem Natron im Übermaß beladenen Säften, diesen Körper abzuscheiden. Wenn gleich dort gezeigt ist, daß gewisse in der Zusammensetzung des Knorpel- und Sehngewebes begründete Momente zur Auskrystallisation des harnsauren Natrons führen, so ist damit für die Erklärung der Pathogenese des akuten Gichtanfalls noch nichts ge-

wonnen. Die Ansicht EBSTEINS¹, daß eine Gewebnekrose dem Anfall vorausginge und das auskristallisierende harnsaure Natron einen Anfall auslöse, hat sich nicht als zutreffend erwiesen. HIS² wie auch MINKOWSKI³ konnten zeigen, daß das Auskristallisieren von Uraten die Nekrose verursacht und nicht umgekehrt. Das Charakteristische des Gichtanfalles ist eine lokale entzündliche Schwellung, die mit stärksten Schmerzen plötzlich einsetzt. Unmittelbar vor

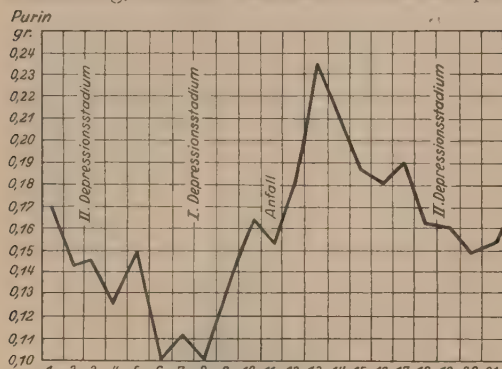


Abb. 43.

dem Auftreten des Gichtanfalles sinkt die Kurve der endogenen Harnsäureausscheidung. Charakteristisch für diese Kurve ist, daß sowohl die Gesamtmenge der ausgeschiedenen Harnsäure wie auch die prozentuale Konzentration im Urin stark zurückgeht. Unmittelbar nach dem Anfall, d. h. bereits im Abklingen des Anfalls, setzt eine Ausschwemmung von Harnsäure ein, die im wesentlichen durch Diurese aber auch durch eine Konzentrationssteigerung der Harnsäure im Urin bedingt ist.

Hierbei kann die Konzentration der Harnsäure im Urin höher sein als in anfallsfreien Perioden. Nach dieser kurzen, meist nur ein bis zwei Tage dauernden Steigerung der Harnsäurekonzentration setzt abermals ein starkes Zurückgehen der Harnsäurekonzentration im Urin ein.

Schwankungen der Harnsäurekonzentration im Urin können ausgelöst werden: 1. durch eine Veränderung im Angebot, d. h. durch Veränderungen der Harnsäurekonzentration im Blute; 2. durch nervöse Einflüsse, welche die Sekretionstätigkeit der Niere beeinflussen. Für den Gichtanfall kommt das erste dieser beiden Momente in Betracht, wenn es sich um plötzliche, starke exogene Zufuhr von purinhaltiger Nahrung handelt. Briesmahlzeit, Genuß von Gänselebern können einen Anfall auslösen. Wir sehen aber auch Anfälle auftreten, bei denen ein vermehrtes Angebot an Harnsäurebildnern nicht vorausgegangen ist, hier können nur endogene Einflüsse, die wohl mit dem Sekretionsvorgang der Niere im Zusammenhang stehen dürften, ursächliche Bedeutung haben. Ich brauche nur auf die auf S. 1082 zitierten Beobachtungen hinzuweisen, wo gezeigt wurde, daß Sympathicusreizung die Harnsäureausscheidung steigert, Sympathicuslähmung die Harnsäureausscheidung vermindert. Derartige Schwankungen im Tonus des vegetativen Systems, besonders des sympathischen Anteils, haben Schwankungen der Sekretionsarbeit der Nieren im Gefolge und scheinen in hervorragendem Maße die Harnsäureausscheidung momentan zu beeinflussen. Ist nun bei der Gicht die Harnsäurekonzentrationsfähigkeit (ob primär durch eine krankhafte Veränderung der, die Nierenzelle versorgenden Nerven, oder durch funktionelle Momente der Nierenzelle selbst, möge offen bleiben) gestört, so könnte durch eine temporäre Schwankung des Sympathicotonus eine stärkere Retention von Harnsäure und damit ein Anfall ausgelöst werden. In der Tat kommt es beim Gichtanfall zunächst zur Depression der Harnsäurekonzentration,

¹ EBSTEIN, WILHELM: Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1882. Ferner dasselbe, 2. Aufl. Wiesbaden 1906.

² HIS, J. W.: Untersuchungen an Gichtkranken. Wien. med. Blätter 14, Nr. 18, 291 (1896).

³ MINKOWSKI: Die Gicht. Wien 1903.

dann schlägt der Pendel nach der gegenteiligen Seite aus, es setzt die Harnsäureflut ein um alsbald wieder auf die, für die Gicht charakteristische, niedere Harnsäurekonzentration im Urin zurückzusinken. Solche Schwankungen der Sekretion im Organismus sind immer durch funktionelle Momente, die vom Nervensystem ausgelöst werden, hervorgerufen. Ich möchte aber nun nicht behaupten, daß die durch Schwankungen im Tonus des vegetativen Systems hervorgerufenen Konzentrationsänderungen der Harnsäure im Urin und die damit verbundene momentane Retention die alleinige Ursache des akuten Gichtanfalles sind. Wir wissen, daß derartige Tonusänderungen im vegetativen System immer mit einer Verschiebung der im Serum gelösten Salze und der für die Lösungsbedingungen des harnsauren Natrons besonders wichtigen Anionen (Ca, K, Na.) verbunden sind. Besteht nun durch die gichtische Konstitution eine verschlechterte Harnsäureausscheidung und demzufolge eine dauernde Urikämie, so kann eine momentane Tonusänderung im vegetativen System eine Steigerung der Urikämie zur Folge haben und gleichsinnig in dem lösenden Medium durch Verschiebung der Anionen die Löslichkeitsbedingungen des angestauten harnsauren Natrons verschlechtern. Es kommt dann an den Stellen, die durch besondere Zirkulationsverhältnisse und besondere Zusammensetzung den Vorgang der Auskrystallisation begünstigen, zum Ausfallen des harnsauren Natriums. Das harnsaure Natrium wirkt, wie HIS¹ und FREUDWEILER² gezeigt haben, an diesen Stellen dann als entzündungserregend. Je nach der Größe der ausgefallenen Krystallmassen kann sich die Entzündung bis zum Absterben des Gewebes, bis zur Nekrose, steigern.

Wenngleich über die Theorie der Gicht die Meinungen noch weit divergieren, so dürften fast alle Autoren in der Deutung des akuten Gichtanfalles soweit übereinstimmen, daß für das Zustandekommen des akuten Anfalles nervöse Momente im Vordergrund stehen. Bereits die klassischen Autoren SEYDENHAM, CULLEN, DUCKWORTH, sowie MINKOWSKI, KLINKERT³ haben auf die nervösen Ursachen des Gichtanfalls hingewiesen. UMBER⁴ bezeichnet den Gichtanfall gewissermaßen als ein Gewitter im vegetativen System! Umso unverständlicher ist es, daß UMBER seine eigenen Worte wieder einschränkt, indem er ausführt, „es wäre unzulässig, die eigentliche vererbte Gichtdiathese lediglich durch nur temporär wirkende Splanchnicuserregungen zu erklären. Hier muß eine konstitutionelle, zelluläre Anomalie, die zur histiogenen Harnsäureretention führt, eine besondere Rolle spielen“.

Wir haben gesehen, daß die Niere in ihrer Funktion der Harnsäuresekretion von vegetativen Einflüssen abhängig ist und stehen nicht an, den akuten Gichtanfall in dem ausgeführten Sinne durch auffallsweise auftretende Erregungszustände des vegetativen Systems in ihrer Auswirkung auf die U-Retention zu deuten. Damit wäre der ganze Komplex des gichtischen Syndroms: niedere Harnsäurekonzentration im Urin bei hoher Harnsäurekonzentration im Blut, wie auch der akute Gichtanfall unter den gleichen ätiologischen Gesichtspunkten zu deuten versucht.

3. Gichtähnliche Erkrankungen bei Tieren.

RUDOLF VIRCHOW⁵ hat im Jahre 1866 in einem Schinken, der ihm zur Untersuchung auf Trichinen überwiesen war, krystallinische Ablagerungen gefunden. Die chemische Untersuchung dieser Ablagerung veranlaßte VIRCHOW zu der Be-

¹ HIS, W.: Schicksal und Wirkungen des sauren harnsauren Natrons in Bauch- und Gelenkhöhle des Kaninchens. Dtsch. Arch. klin. Med. **67**, 81 (1900).

² FREUDWEILER, M.: Dtsch. Arch. klin. Med. **63**, 266 (1899).

³ SEYDENHAM, CULLEN, DUCKWORTH, MINKOWSKI, KLINKERT: Zitiert bei UMBER S. 395.

⁴ UMBER: Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten **1925**, 395.

⁵ VIRCHOW, R.: Virchows Arch. **35**, 385 (1866).

schreibung: „daß sich im Schweinefleisch des untersuchten Tieres harte Konkretionen eines organischen, krystallinischen Körpers, der am meisten mit dem Guanin übereinstimmt, fanden, und es scheint daraus zu folgen, daß bei Schweinen eine Krankheit vorkommt, die in ähnlicher Weise, wie die Gicht beim Menschen, mit Ablagerungen von harnsaurem Natron einhergeht, Guaninkonkretionen erzeugt, und die man daher als eine Guaningicht auffassen könnte.“ Bei der gleichen Tierart wurden später von VIRCHOW¹ die gleichen krystallinischen Ablagerungen im Kniegelenk gefunden. Ein zweiter Fall wurde ebenfalls von VIRCHOW beschrieben. SALOMON² hat durch chemische Analyse die Vermutung VIRCHOWS, daß es sich um Guaninablagerung handelt, bestätigt.

Von ganz besonderer Wichtigkeit ist die Feststellung von PECILE³, daß im Harn eines an Guaningicht erkrankten Schweines Guanin gefunden wird, während sonst niemals Guanin im Schweineharn vorkommt. SCHITTENHELM fand im Harn normaler Schweine auch nach langer reichlicher Guaninfütterung niemals Guanin. Diese Feststellung ist für die Erklärung der Guaninablagerung im Schweinefleisch außerordentlich wichtig. Mit der Harnsäuregicht besteht daher keine Parallele. Während bei der Harnsäuregicht des Menschen im Urin die Harnsäureausscheidung weniger wird wie beim Normalen und deshalb sich die Harnsäure in den Geweben anhäuft, tritt beim Schwein gleichzeitig mit den Guaninablagerungen eine Guaninausscheidung im Urin auf, die beim gesunden Tier niemals nachzuweisen ist.

Die Guaningicht des Schweines dürfte demnach, im Gegensatz zur Harnsäuregicht des Menschen, eine wirkliche Störung des Purinabbaues sein, da ein Stoffwechselzwischenprodukt des Purinabbaues sowohl in den Säften abgelagert wird als auch im Urin zur Ausscheidung kommt. Die Störung des intermediären Purinstoffwechsels bei der Guaningicht des Schweines scheint in einer Störung der Desamidierung des Guanins zu liegen.

Bei den Vögeln, besonders bei den Hühnern, wurden Störungen beobachtet, die mit der Harnsäuregicht des Menschen eine gewisse Ähnlichkeit haben. KIONKA⁴ konnte durch dauernde Fleischfütterung Harnsäureablagerungen bei Hühnern erzielen. Die gleichen Resultate hatten ältere Untersuchungen, die den Harnleiter bei Hühnern, Tauben und auch bei Reptilien untersuchten (ZALESKI⁵, PAWLINOFF⁶, VON SCHRÖDER⁷, COLOSANTI⁸). Es wurden im Herzmuskel, in der Milz und der Niere reichliche Harnsäureablagerungen gefunden. ERSTEIN, ASCHOFF schädigten die Vogelnieren durch Gifte und erreichten ebenfalls schwere Ausscheidungsstörungen und konsekutive Harnsäureablagerungen in den Organen. Obgleich diese Vogelgicht eine gewisse Ähnlichkeit mit der Harnsäuregicht des Menschen hat, so besteht eben doch eine wesentliche Verschiedenheit in der Tatsache, daß bei den Vögeln alle stickstoffhaltigen Stoffwechselschlacken durch Synthese rückläufig zur Harnsäure synthetisiert werden und die Harnsäure bei den Vögeln zum einzigen Endprodukt des gesamten Eiweißstoffwechsels wird, während beim Menschen die Harnsäure lediglich als Endprodukt des Nucleinstoffwechsels anzusehen ist. Eine Schädigung des Ausscheidungsorganes oder gar eine Harnleiterunterbindung wird deshalb bei Vögeln und Reptilien viel leichter und in stärkerem Maße zu Harnsäureretention in den Geweben führen, die einer Urinvergiftung, einer Urämie, vergleichbar wäre.

¹ VIRCHOW, R.: Virchows Arch. **36**, 147. ² SALOMON: Virchows Arch. **97**, 360.

³ PECILE: Ann. de Chim. **183**, 141.

⁴ KIONKA: Arch. f. exper. Path. **44**, 186 (1900).

⁵ ZALESKI: Über den urämischen Prozeß. Tübingen 1865.

⁶ PAWLINOFF: Virchows Arch. **26**, 57.

⁷ SCHRÖDER, V. u. Dr. Bois-Reymonds Arch. Physiol., Suppl. **1880**, 103.

⁸ COLOSANTI: Ricerche sperimentale sulla formazione dell' acido urico. Rom 1891.

Der Cholesterinstoffwechsel.

Von

ERNST LEUPOLD

Greifswald.

Zusammenfassende Darstellungen.

ASCHOFF, L.: Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Beitr. path. Anat. **42** (1910) — Das reticuloendotheliale System. Erg. inn. Med. **26** (1924). — ASCHOFF, L. u. BACMEISTER: Die Cholelithiasis. Jena: G. Fischer 1909. — CHALATOW, S.: Die anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels. Jena: G. Fischer 1922. — GROSS, OSKAR: Das Cholesterin, sein Stoffwechsel und seine klinische Bedeutung (Referat). Klin. Wschr. **2**, Nr 5 (1923). — HUECK, W.: Referat über den Cholesterinstoffwechsel. Verh. dtsh. path. Ges. (20. Tag.) **1925**, 18. — KAWAMURA, R.: Die Cholesterinesterverfettung (Cholesterinsteatose). Jena: G. Fischer 1911 — Neue Beiträge zur Morphologie und Physiologie der Cholesterinsteatose. Jena: G. Fischer 1927. — THANNHAUSER, S. J.: Referat über den Cholesterinstoffwechsel. Verh. dtsh. path. Ges. (20. Tag.) **1925**, 5. — VERSÉ, M.: Referat über den Cholesterinstoffwechsel. Verh. dtsh. path. Ges. (20. Tag.) **1925**, 67.

Mit dem Begriffe Cholesterinstoffwechsel ist verbunden, daß ihm gegenüber dem Eiweiß-, Fett- und Kohlehydratstoffwechsel eine gewisse Selbständigkeit zukommt. Diese ist jedoch eine beschränkte. Zwar hat der Cholesterinstoffwechsel seine eigenen Gesetze, diese finden aber ihre Bindung in den engen Beziehungen, die zum Fettstoffwechsel bestehen. Die Sonderstellung des Cholesterins gegenüber den Fetten ist durch die grundsätzliche andere chemische Reaktionsfähigkeit, seine durch KAISERLING und ORGLER im Jahre 1902 wieder entdeckte besondere morphologische Erscheinungsform, seine besondere funktionelle Bedeutung bedingt, seine Begrenzung aber findet der Cholesterinstoffwechsel schon dadurch, daß das Cholesterin ein ständiger Begleiter des Fettes (WACKER und HUECK) ist. Dadurch werden Beziehungen zum allgemeinen Fettstoffwechsel geschaffen, welche besonders im Umlauf des Cholesterins und seiner Ablagerung in den Geweben und Organen — der Cholesterinsteatose — ihren Ausdruck finden.

Es ist nicht Aufgabe des Biologen, den Stoffwechsel des Cholesterins nach seinen chemischen Möglichkeiten hin zu untersuchen, sondern es sind ihm Grenzen gezogen durch die Methoden, derer er sich bedient. Die Methoden bestehen aus dem morphologischen Nachweis des Cholesterins, seiner quantitativen Bestimmung in den Körperflüssigkeiten und dem Gewebe und schließlich dem Experimente. Die hieraus gewonnenen Erkenntnisse zu bestimmten vitalen Vorgängen in Beziehung gebracht, geben die Grundlage für die Erforschung der funktionellen Bedeutung des Cholesterins.

Damit ist die Gliederung des Themas gegeben. In einem Beitrag, welcher, ohne sich in Einzelheiten zu verlieren, einen Überblick über den augenblicklichen Stand der Forschung geben soll, kann diese Aufgabe nur gelöst werden, wenn man sich auf die grundsätzlichen Fragen beschränkt. Je nach der Stellung, die der einzelne zu den Problemen, die ein Stoffwechsel überhaupt uns aufgibt, ein-

nimmt, wird er das Wesen entweder mehr in dem physiologischen Geschehen oder dem morphologischen Zustande erkennen. Beides vereinigt gibt aber erst ein Ganzes. Nicht bei allen Stoffwechselvorgängen sind wir in der Lage, beide Forschungsrichtungen, die physiologische und morphologische so zu vereinigen, wie beim Cholesterinstoffwechsel. Man denke nur an die großen Schwierigkeiten, ja an die Unmöglichkeit, den Eiweißstoffwechsel im mikroskopischen Bilde festzuhalten. Daß wir beim Fett- bzw. Cholesterinstoffwechsel das Geschehen wenigstens zum Teil morphologisch kontrollieren können, verdanken wir dem Ausbau des histochemischen Nachweises des Cholesterins, dessen Grundlagen in erster Linie von KAISERLING sowie ASCHOFF und seinem Schüler KAWAMURA geschaffen wurden. Ich behandle daher in folgendem den Cholesterinstoffwechsel unter den beiden biologisch wesentlichsten Gesichtspunkten des Umlaufes einerseits und der Ablagerung des Cholesterins in den Organen, der Cholesterinsteatose, andererseits. Auf die funktionelle Bedeutung des Cholesterins einzugehen, wird bei den einzelnen Kapiteln Gelegenheit sein.

A. Der Cholesterinstoffwechsel.

I. Die Bezugsquellen.

Die Anwesenheit des in den Säften und Zellen vorhandenen Cholesterins kann theoretisch auf zwei Möglichkeiten zurückgeführt werden. Entweder stammt das Cholesterin aus der Nahrung oder wird im Körper gebildet. Daß das Cholesterin bzw. Phytosterin die wesentlichste Bezugsquelle für das Körpercholesterin ist, war bis vor wenigen Jahren, namentlich unter dem Einfluß der Arbeiten englischer Autoren (GARDNER), unumstritten. Zwar glaubte die französische Schule unter Führung von CHAUFFARD¹ den Beweis für die cholesterinbildende Fähigkeit namentlich der Nebennierenrinde und der Milz erbracht zu haben. Die angeführten Gründe konnten jedoch einer Kritik nicht Stand halten. Wenn CHAUFFARD u. a. die morphologischen Zeichen der Aktivität der Nebennierenrindenzellen bei Cholesterinanreicherung im Sinne einer Cholesterinbildung auslegt, so kann man mit vollkommen gleichem Rechte sagen, daß die Zunahme der Zellen an Zahl und Größe, das Vorkommen von Kernteilungsfiguren, Adenombildungen sekundär eben durch die Cholesterinvermehrung in den Zellen bedingt seien, zumal wir namentlich durch die Untersuchungen der russischen Autoren wissen, daß Cholesterinester auf die Zellen reizend wirken können. Ebenso wenig kann die Beobachtung, daß bei Tieren, die lange Zeit im Tretrad liefen oder gehungert haben, Hypercholesterinaemie bei Cholesterinarmut der Nebennieren gefunden wird, im Sinne der CHAUFFARDSchen Lehre verwertet werden. LEUPOLD² hat darauf aufmerksam gemacht, daß der Grund für die Cholesterinarmut der Nebennierenrindenzellen auch in einer Erschöpfung an Neutralfetten gesucht werden kann. Noch viel weniger scheinen mir die Untersuchungen von ABELOUS und SOULA³, welche der Milz eine cholesterinbildende Fähigkeit zusprechen wollen, die Annahme zu beweisen. Eine Cholesterinvermehrung im Blute ohne vermehrte Zufuhr von Cholesterin mit der Nahrung gestattet noch nicht den Rückschluß, daß Cholesterin im Organismus gebildet werde, weil der Körper aus Cholesterindepots

¹ CHAUFFARD, A., GUY LAROCHE u. A. GRIGAUT: Le cycle de la cholestérine dans l'organisme. *Ann. Méd.* **8**, 149 (1920).

² LEUPOLD, E.: Über das Blutcholesterin. Festschrift für M. B. SCHMIDT. *Zbl. Path.* **33**, 8 (1923).

³ ABELOUS, J. E. u. L. C. SOULA: Fonction cholestérinogène de la rate. *C. r. Soc. Biol.* **83**, 455 (1920) — *C. r. Acad. Sci.* **170**, 619 (1920) — Sur la formation de la cholestérine dans la pulpe splénique in vitro. *C. r. Soc. Biol.* **83**, 663 (1920).

solches freimachen und ins Blut werfen kann. Noch viel weniger ist es erlaubt, aus dem Auftreten von Cholesterin bei Autolyse von Organen den Schluß zu ziehen, daß diese Organe imstande seien, intravital Cholesterin zu bilden.

Neuere Untersuchungen lassen aber keinen Zweifel, daß der tierische Organismus zur Cholesterinsynthese befähigt ist. Entscheidend für die Frage sind Bilanzversuche. WACKER und BECK¹ fanden bei Säuglingen negative Cholesterinbilanz, ebenso BEUMER². Auch beim Erwachsenen wird mehr Cholesterin ausgeschieden als aufgenommen. THANNHAUSER³ konnte bei zwei gesunden Frauen, welche 14 Tage lang cholesterinarm ernährt wurden, eine negative Bilanz feststellen, die nach Zufuhr von Cholesterin mit der Nahrung vorübergehend positiv wurde, um aber bald wieder negativ zu werden. Diese negative Cholesterinbilanz muß aber, worauf HUECK hinweist, dadurch noch vergrößert werden, daß die genannten Untersucher nur die Ausscheidung des Cholesterins durch den Darm, nicht aber durch andere Organe berücksichtigt haben. Hinzu kommt noch, daß die Gallensäuren als Abkömmlinge des Cholesterins den endogenen Verbrauch steigern, so daß schließlich der Körper vollkommen an Cholesterin verarmen müßte, wenn er nicht die Fähigkeit zur Cholesterinsynthese besäße.

Auch noch andere sichere Beweise für die Fähigkeit des Organismus für die Cholesterinbildung sind beigebracht worden. BEUMER wies nach, daß bei Säuglingen trotz negativer Cholesterinbilanz der tägliche Cholesterinansatz im Gehirn zwischen 0,014 und 0,036 g beträgt. Wenn man berücksichtigt, daß alle Zellen des Körpers Cholesterin enthalten, so kann man ersehen, wie groß der Cholesterinbedarf, den der Körper nicht aus dem Nahrungscholesterin decken kann, sein muß. Daß er befähigt ist, diesen Cholesterinbedarf zu decken, hat BEUMER zusammen mit LEHMANN⁴ an jungen Hunden bewiesen. Zwei Hunde eines Wurfes, die vier Wochen lang cholesterinarm ernährt wurden, hatten einen Cholesteringehalt, der annähernd doppelt so hoch war als bei zwei Geschwistertieren, die acht Tage nach der Geburt getötet und auf ihren Cholesteringehalt untersucht worden waren. Am zwingendsten aber für die Fähigkeit zur Cholesterinsynthese ist der Nachweis, daß das Körpercholesterin der beiden cholesterinarm ernährten Hunde fast den 30fachen Wert des mit der Nahrung zugeführten Cholesterins ausmachte. Über die Stoffe, die der Körper zur Cholesterinsynthese verwertet, kann man nichts Sicheres aussagen. BEUMER denkt an die cholesterinähnlichen Substanzen, die einen Teil des Unverseifbaren ausmachen und von LIESCHTZ als Polyoxydate des Cholesterins bezeichnet werden.

Man muß die Fähigkeit des Körpers zur Cholesterinsynthese als eine nicht unwichtige Quelle, aus der er seinen Bedarf deckt, bezeichnen. In welchen Beziehungen dieses endogene Cholesterin zum Nahrungscholesterin steht, läßt sich noch nicht sagen. Wenn auch aus der Feststellung, daß der stoffwechselgesunde Organismus eine negative Cholesterinbilanz aufweist, hervorgeht, daß wahrscheinlich alles mit der Nahrung aufgenommene Cholesterin wieder ausgeschieden wird, oder vorsichtiger ausgedrückt, zum mindesten die gleiche oder sogar eine größere Menge Cholesterin den Körper wieder verläßt als ihm mit der Nahrung zugeführt wird, so hat zweifellos trotzdem das Nahrungscholesterin eine große Bedeutung für den gesamten Cholesterinstoffwechsel. Wenn BEUMER und LEH-

¹ WACKER u. BECK: Über Cholesterin und den Cholesterinstoffwechsel beim Säugling. Berl. klin. Wschr. **1921**, Nr 18, 453.

² BEUMER, H.: Über Cholesterinbilanz und Cholesterinumsatz. Z. exper. Med. **35**, 328 (1923).

³ THANNHAUSER, S. J.: Über den Cholesterinstoffwechsel. Dtsch. Arch. klin. Med. **141**, 90 (1923).

⁴ BEUMER, H. u. FR. LEHMANN: Über die Cholesterinbildung im Tierkörper. Z. exper. Med. **37**, 274 (1923).

MANN wegen der negativen Cholesterinbilanz das Nahrungscholesterin als entbehrlichen Bestandteil vom Charakter eines Ballaststoffes bezeichnen, so muß man dem entgegen halten, daß die Rolle des Nahrungscholesterins noch zu wenig geklärt ist, um derart weitgehende Schlüsse zu ziehen. Sind wir doch bis heute noch nicht in der Lage zu entscheiden, ob das Cholesterin, welches den Körper durch den Darm und die anderen Ausscheidungsorgane verläßt, wirklich Nahrungscholesterin ist oder nicht vielmehr aus dem Körpercholesterin stammt. Der Schluß, daß alles Nahrungscholesterin ausgeschieden wird, entbehrt noch des sicheren Beweises. Schon die Tatsache, daß mehr Cholesterin den Körper verläßt als aufgenommen wird, weist darauf hin, daß die Menge des ausgeschiedenen Cholesterins zum Teil aus dem endogenen Cholesterin stammt. Wieviel davon auf dieses, wieviel auf das exogene Cholesterin fällt, läßt sich zur Zeit überhaupt nicht entscheiden. Es sind deshalb auch alle Schlußfolgerungen, die aus der Tatsache der negativen Cholesterinbilanz gezogen worden sind, einer Überprüfung bedürftig.

Wenn wir über die exogene Quote des Cholesterins besser unterrichtet sind als über die endogene, so liegt das daran, daß bis heute noch nicht die Möglichkeit gefunden wurde, Ort, Menge und Vorgang der Cholesterinsynthese mit Sicherheit zu fassen, während das Nahrungscholesterin der quantitativen Analyse gut zugänglich ist und deshalb die Beziehungen zu der Bewegung des Cholesterins im Körper und seinem Bestande erforscht werden können. Am besten ist das Verhältnis des exogenen zum Blutcholesterin bekannt.

HUECK gibt eine Zusammenstellung über den Gehalt der Nahrungsmittel an Gesamtcholesterin, soweit sie mit den modernen Methoden quantitativ untersucht worden sind. Die tägliche Cholesterinzufuhr beträgt nach HUECK auf Grund der Untersuchungen von WACKER und BECK, THANNHAUSER, BEUMER bei

Buttermilchnahrung	0,018 g
Brustnahrung	0,049—0,097 g
gemischter Nahrung	0,062 g
fettarmer Kost für Erwachsene . . .	0,039—0,109 g
gemischter „ „ „ . . .	0,200—0,362 g
fettreicher „ „ „ . . .	bis 1,406 g Gesamtcholesterin.

Die Menge des täglich aufgenommenen Cholesterins ist außerordentlich wechselnd je nach der Zusammensetzung der Nahrung. Es kommt der Körper anscheinend mit einem Minimum an Nahrungscholesterin aus, ohne Schaden zu leiden, wie ja auch die Untersuchungen von BEUMER an wachsenden Hunden beweisen. Allerdings ergaben die Versuche von REITZENSTEIN¹, daß wachsende Ratten bei Fütterung mit Magermilchbrei nach 2—3 Monaten meist an Sepsis zugrunde gingen, sich überhaupt wenig widerstandsfähig zeigten, während erwachsene Tiere die Magermilchernährung ohne Schaden vertrugen. Die Frage, ob der Cholesterinmangel für diese geringe Widerstandsfähigkeit verantwortlich zu machen sei, prüften NIEMES und WACKER² und kamen dabei zu dem überraschenden Ergebnis, daß die mit Magermilchbrei ernährten jungen Ratten unter Abmagerung noch früher starben, wenn man der Nahrung Cholesterin zusetzte. Bei der bekannten Schutzwirkung des Cholesterins gegen Gifte ist nicht anzunehmen, daß das Cholesterin als solches für den frühen Tod der Tiere verantwortlich gemacht werden muß, sondern daß, wie NIEMES und WACKER meinen, ein anderer Stoff fehlt, der in Verbindung mit dem Cholesterin „die Harmonie der chemischen Vorgänge“ herstellt. Dafür spricht auch, daß ein Zusatz von Chole-

¹ REITZENSTEIN: Angeführt nach NIEMES u. WACKER.

² NIEMES, PH. u. L. WACKER: Ein Beitrag zur Kenntnis der Ergänzungsnährstoffe. Arch. f. exper. Path. 93, 241 (1922).

sterin zu Vollmilchstärkebrei, in dem vermutlich der andere Stoff vorhanden ist, ohne Schaden vertragen wurde.

Das mit der Nahrung zugeführte Cholesterin wird sowohl als freies wie auch gebundenes resorbiert. Aus dem Nachweis eines esterspaltenden Fermentes im Duodenalsaft und in einer Pankreatinlösung durch THANNHAUSER¹ ist die Möglichkeit der Abspaltung der Fettsäuren im Duodenum sichergestellt. Diese Abspaltung ist aber anscheinend nicht Voraussetzung für die Cholesterinresorption. Für die Aufnahme ist Anwesenheit genügender Mengen von Lösungsmitteln Voraussetzung. Als solche kommen in erster Linie die Fette in Betracht, wie besonders von VERSÉ in mehreren Arbeiten nachgewiesen wurde, ferner Galle.

Ort der Resorption ist das Duodenum. MJASSNIKOW und ILINSKY² haben bei Kaninchen nachgewiesen, daß 3–4 Stunden nach Fütterung von 1 g in Sonnenblumenöl oder Ei gelösten Cholesterins der Cholesteringehalt in der Duodenalvene um 0,15–0,25 % ansteigt, während er im peripheren Blute (Ohrvene, Femoralis, Venen des übrigen Darmabschnittes) unverändert bleibt. Während wohl der größte Teil des Cholesterins auf dem Umwege über den Ductus thoracicus in das Blut gelangt, nehmen MJASSNIKOW und ILINSKY an, daß wenigstens ein Teil direkt durch die Pfortader der Leber zugeführt werde. Gestützt wird diese Annahme durch den Nachweis, daß in der Leber in der gleichen Zeit eine beträchtliche Cholesterinvermehrung eintritt (von 0,05–0,1 g auf 0,14–0,23 g pro 100 g Leber). Die Leber hält nach 3–4 Stunden ungefähr den 10. Teil des mit der Nahrung zugeführten Cholesterins fest, eine Feststellung, die für die Frage des Cholesterinumlaufes und des Verhältnisses des Organ- zum Nahrungscholesterin von Bedeutung ist. Die übrigen neun Zehntel müssen, oder wenigstens der größte Teil davon, vorausgesetzt, daß in dieser Zeit die Resorption im wesentlichsten beendet ist, im Kreislauf erscheinen oder an anderer Stelle festgehalten werden.

Ein Weg, um die Frage nach dem Schicksal des resorbierten Cholesterins zu lösen, ist die Untersuchung des Blutes auf seinen Cholesteringehalt.

II. Das Blutcholesterin.

Im Blut ist immer Cholesterin vorhanden. Seine Menge ist unter normalen Verhältnissen ziemlich konstant. Man kann zwar nicht eine bestimmte Zahl als Normalwert angeben, sondern nur eine niedrigste untere und höchste obere Grenze. Im allgemeinen werden diese Grenzen unter physiologischen Bedingungen nicht verlassen, wenn auch nicht in jedem Falle, bei welchem Werte unter bzw. über den gewöhnlichen Durchschnittszahlen gefunden werden, ohne weiteres ein pathologischer Zustand angenommen werden darf. Es sind auch die Zahlen, welche von den einzelnen Autoren als Norm angegeben werden, sehr verschieden, was sich zum Teil aus der Benützung verschiedener Methoden der quantitativen Cholesterinbestimmung erklären läßt. So geben ROSENTHAL und PATRZEK³ eine Zusammenstellung der Cholesterinwerte des Serums gesunder Menschen nach verschiedenen Autoren. Als Grenzwerte geben an:

CHAUFFARD, LAROCHE und GRIGAUT	0,15–0,18
WIDAL, WEIL und LANDAU	0,174–0,195
BACMEISTER und HENES	0,11–0,18
HENES	0,11–0,182
KLINKERT	0,14–0,24
STEFF	0,13–0,17.

¹ THANNHAUSER: Zitiert auf S. 1097.

² MJASSNIKOW u. B. ILINSKY: Über das Schicksal des Nahrungscholesterins nach seiner Resorption im Darm. *Z. exper. Med.* **53**, 100 (1926).

³ ROSENTHAL, F. u. E. PATRZEK: Über Cholesterinverarmung des Blutes unter dem Einfluß der Kriegsernährung. *Berl. klin. Wschr.* **1919**, Nr 34, 793.

HUECK gibt in einer Tabelle eine Übersicht über den Gehalt des normalen Blutserums von Menschen an Gesamtcholesterin nach den einzelnen Untersuchern, welche die großen Schwankungen der erhaltenen Werte deutlich in die Erscheinung treten läßt. Die Mittelwerte, die er unter Fortlassung der mit ausländischen Methoden, die zu hohe Werte ergeben, gefundenen Zahlen berechnet, betragen für den Erwachsenen 0,160 %, für den Neugeborenen 0,060 %. Die Schwankungs- und Fehlerbreite macht 0,065 % aus, auf 2 l Serum berechnet würde der Fehler demnach schon über 1 g Cholesterin betragen. Es weist HUECK deshalb auch darauf hin, daß es nicht richtig sei, den normalen Cholesteringehalt als „in engen Grenzen schwankend“ anzugeben.

Ähnlich wie beim Menschen verhält sich das Blutcholesterin bei den Tieren bezüglich seiner Schwankungen. Der Hund zeigt annähernd dieselben Werte wie der Mensch. Der Cholesteringehalt des Serums von Kaninchen schwankt ungefähr zwischen 0,04 und 0,07. Etwas niedriger scheinen die Werte beim Meer-schweinchen zu liegen.

Sowohl die Blutflüssigkeit als auch die Blutkörperchen enthalten Cholesterin. Nach WACKER und HUECK¹ ist die Menge des Cholesterins in den weißen Blutkörperchen des Pferdes über 5mal so groß als in den roten. Bemerkenswert ist, daß die Blutkörperchen nach diesen Autoren nur freies Cholesterin enthalten, was von BETMER und BÜRGER² auch für den Menschen bestätigt werden konnte. Allerdings konnten letztere in den roten Blutkörperchen in einigen Fällen von Carcinom, Cholämie und Diabetes auch Cholesterinester nachweisen, zum Teil nur in Spuren, zum Teil aber auch in meßbaren Mengen. Auch ROSENTHAL³ konnte gebundenes Cholesterin zum Teil in recht beträchtlichen Mengen in den roten Blutkörperchen finden. Aber auch hier handelte es sich um Menschen, welche zum mindesten nicht unter normalen Bedingungen gelebt haben, um Angehörige einer infolge der Hungerblockade stark unterernährten Großstadtbevölkerung. Es scheint demnach das Auftreten von Cholesterinestern in den roten Blutkörperchen an pathologische Zustände gebunden zu sein.

Das Cholesterin hat für die roten Blutkörperchen eine große funktionelle Bedeutung dank seines physikalisch-chemischen Wirkungsmechanismus. Es seien hier nur die Arbeiten von BRINKMAN und VAN DAM⁴ erwähnt. Cholesterin wirkt nach diesen Autoren antagonistisch gegen den resistenzer-niedrigenden Einfluß des Lecithins. Ferner wirkt es als Isolator gegen eine elektrische Ladung der roten Blutkörperchen, die Ursache einer Formveränderung der Erythrocyten (Stechapfelform) sein kann. Daß die roten Blutkörperchen im Plasma ihre Gestalt beibehalten und durch elektrische Ladung nicht verändern, liegt daran, daß sie von einer Isolierschicht umgeben sind, die in Salzlösungen verschwindet. Diese Isolierschicht ist das Cholesterin, das von dem an die Blutkörperchenoberfläche adsorbierten Lecithin in kolloidaler Lösung gehalten wird. Der Quotient Lecithin: Cholesterin ist für die Ionenbewegung zwischen Zelle und Medium von großer Bedeutung. Bei einer geringen elektrischen Leitfähigkeit der Oberfläche wird nur

¹ WACKER u. HUECK: Über den Cholesteringehalt des Blutes verschiedener Tiere und den Einfluß künstlicher Cholesterinzufuhr bes. mit der Nahrung. Arch. f. exper. Path. **74**, 406 (1913).

² BEUMER u. BÜRGER: Zur Lipoidchemie des Blutes. II. Über die Zusammensetzung der Stromata menschlicher Erythrocyten mit besonderer Berücksichtigung der Lipoiden. Arch. f. exper. Path. **71**, 311 (1913) — Beiträge zur Chemie des Blutes in Krankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Lipoiden. Z. exper. Path. u. Ther. **13**, 343 (1913).

³ ROSENTHAL, F.: Über Cholesterinverarmung der menschlichen roten Blutkörperchen unter dem Einfluß der Kriegsernährung. Dtsch. med. Wschr. **1919**, Nr 21, 571.

⁴ BRINKMAN, B. u. VAN DAM: Studien zur Biochemie der Phosphatide und Sterine. Biochem. Z. **108**, 35, 52, 61 (1920).

wenig Ionenbewegung möglich sein. Diese Hemmung der Ionenbewegung muß Wasserretention zur Folge haben.

Im Plasma kommt das Cholesterin als freies und gebundenes vor. Das Fibrin ist cholesterinfrei und reißt bei der Ausfällung Cholesterin auch nicht nieder, so daß man für den quantitativen Nachweis von Cholesterin in der Blutflüssigkeit auch Serum verwenden kann.

Im Serum der Säugetiere überwiegt unter normalen Bedingungen das Estercholesterin über das freie. Bei verschiedenen Tieren ist das Verhältnis von freiem zu gebundenem Cholesterin trotz verschiedener absoluter Zahlen ziemlich konstant. WACKER und HUECK¹ geben folgende Werte an:

Kaninchen	0,02:0,33—1:1,7
Hund.	0,036:0,091—1:2,5
Kalb	0,025:0,07—1:2,9
Pferd.	0,018:0,06—1:3,3

Bei Fischen scheint das Verhältnis von freiem zu gebundenem Cholesterin anders zu sein. So fand HUECK² beim Katzenhai (*Scyllium catulus*) das Verhältnis von freiem zu Estercholesterin mit etwa 1:0,33.

Nach den Angaben von LIFSCHÜTZ³ erscheint das Cholesterin im Blute in den meisten Fällen — „höchstwahrscheinlich je nach der Höhe der Verdauung“ — als eine besondere Modifikation des rhombischen Cholesterins der Gallensteine bzw. des Eieröls. Es ist weder nach Schmelzpunkt noch nach Krystallform mit diesem übereinstimmend. Das Blutholesterin krystallisiert nach LIFSCHÜTZ aus Alkohol in ovalen (elliptischen) Schuppen mit einem Schmelzpunkt von 139 bis 141°. Auch bestehen noch andere Unterschiede, besonders in der Wasseraufnahmefähigkeit. LIFSCHÜTZ bezeichnet diese Modifikation des Blutholesterins als Metacholesterin und gibt an, daß das Gallencholesterin leicht in Metacholesterin übergeführt werden kann. Auch vermag Bestrahlung des Cholesterins mit Sonnenlicht oder künstlich erzeugten chemisch wirksamen Strahlen aus ihm Metacholesterin entstehen zu lassen.

Neben diesem Metacholesterin wies LIFSCHÜTZ in zahlreichen Arbeiten einen oxydativen Abbau des Cholesterins nach, wodurch er zu einer von der der meisten anderen Autoren abweichenden Auffassung der Bedeutung des Cholesterinstoffwechsels geführt wurde. Dieses Oxycholesterin konnte er im Extrakte des Blutfettes und des Knochenmarks in reichlicher Menge feststellen. Es sei hier nur darauf hingewiesen, bei Besprechung des intermediären Cholesterinstoffwechsels werden wir uns noch mit den LIFSCHÜTZschen Anschauungen beschäftigen müssen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß das Oxycholesterin des Blutes an Bedeutung weit hinter dem nicht oxydierten Cholesterin zurücksteht.

Es ist eine durch viele Beobachtungen erhärtete Tatsache, daß der Cholesteringehalt des Serums großen Schwankungen unterworfen sein kann. Schon die höchsten und niedrigsten physiologischen Werte liegen beträchtlich weit auseinander, ja es ist, wenn man Erfahrungen aus dem Tierexperiment auf den Menschen übertragen darf, anzunehmen, daß die obersten und untersten physiologischen Grenzwerte noch weiter auseinanderdrücken können als heute allgemein angenommen wird. Schwankungen im Cholesteringehalte des Serums können sowohl durch physiologische als auch pathologische Einflüsse bedingt sein. Dabei ist

¹ WACKER u. HUECK: Zitiert auf S. 1100.

² HUECK, W.: Über den Cholesteringehalt des Blutes vom Katzenhai (*Scyllium catulus*) unter dem Einflusse der Dyspnoe. Arch. f. exper. Path. 74, 442 (1913).

³ LIFSCHÜTZ, J.: Über das Schicksal des Cholesterins in den tierischen Organen. Arch. Pharmaz. — Ber. dtseh. pharmaz. Ges. 265 (1927); zugleich JZ. 37 d. Ber., S. 450. (Zusammenfassende Darstellung seiner Arbeiten, hier auch Literaturnachweis.)

nicht gesagt, daß eine pathologisch bewirkte Veränderung der Cholesterinmenge unbedingt Werte ergeben muß, die außerhalb der als normal betrachteten Grenzen gelegen sind. Es ist nicht leicht, in jedem Falle zu entscheiden, wie der Cholesteringehalt des Serums zu beurteilen ist. Bei hochgradigen Hyper- oder Hypocholesterinämien wird man einen pathologischen Zustand ohne weiteres annehmen können, wenn man gewisse Einflüsse (Gravidität) ausschließen kann. Eine einmalige Bestimmung wird meistens nicht eine richtige Beurteilung erlauben, sondern nur wiederholte, unter Berücksichtigung der Nahrung, Tätigkeit u. a. Faktoren vorgenommene Untersuchungen.

Die verschiedene Durchschnittshöhe des Blutholesterins bei den verschiedenen Tieren, ihre allerdings in ziemlich weiten Grenzen schwankende Konstanz bei ein und derselben Tierart verleihen der Höhe des Cholesterinspiegels geradezu den Charakter eines Speziesmerkmals. Ganz allgemein kann man sagen, daß der Cholesteringehalt des Blutes bei Carni- und Omnivoren höher ist als bei Herbivoren. Neben diesem eine ganze Tierspezies charakterisierenden Verhalten des Blutholesterins scheinen aber noch individuelle, konstitutionell bedingte, in ihrer Ursache und Wirkung noch unbekannte Einflüsse von Bedeutung zu sein. MJASSNIKOW¹ zeigte, daß jeder Konstitutionstyp seine eigene Norm der Cholesterinämie hat. Mittelwerte von 1,3⁰/₀₀ fand er bei Asthenikern, einen wesentlich höheren Durchschnittswert von 1,8⁰/₀₀ bei Hypersthenikern. Werte über die konstitutionelle Norm hinaus fand er bei Gicht, Fettsucht, Hypertonie usw. Ferner konnte er bei gesunden und kranken Asthenikern und Hypersthenikern eine Übereinstimmung im Blutholesterin- und Blutharnsäuregehalt feststellen, wobei die Hyperstheniker einen Hochstand des Cholesterin- und Harnsäuregehaltes des Blutes aufweisen. Gleichzeitig wird von SHOPE² darauf hingewiesen, daß der Cholesteringehalt des Blutserums von Meerschweinchen anscheinend weitgehend von Erbfaktoren beeinflusst wird. Diese neueren Untersuchungen decken Beziehungen auf, die außerordentlich interessant sind, und vielleicht zu einem Teil wenigstens mit der Funktion der inkretorischen Organe in Zusammenhang gebracht werden müssen.

Die Höhe des Blutholesterins ist also zunächst für die betreffende Spezies gegeben, zweifellos erblich bedingt. Innerhalb einer gewissen Breite kann sich die Menge des Blutholesterins bewegen, ohne unter physiologischen Bedingungen eine gewisse untere und obere Grenze zu überschreiten. Die Faktoren, welche diese als physiologisch zu betrachtenden Schwankungen des Blutholesterins bewirken, können mannigfaltiger Natur sein. Einer dieser Faktoren ist das *Nahrungscholesterin*. Vielfache Untersuchungen haben ergeben, daß durch Cholesterinzufuhr mit der Nahrung eine Anreicherung an Cholesterin im Serum eintritt. Man begegnet zuweilen der Angabe, daß diese Anreicherung nur bei Pflanzenfressern gelänge. Das ist nur mit einer gewissen Einschränkung richtig, insofern als bei Herbivoren der Cholesterinspiegel des Blutes viel höhere Werte erreichen kann als bei Carni- und Omnivoren, und insofern als letztere Überangebot an Cholesterin leicht auszugleichen vermögen. In neueren Untersuchungen konnte LEITES³ bei Hunden eine von der Nahrungszufuhr abhängige Cholesterinzufuhr

¹ MJASSNIKOW, A.: Beiträge zur Konstitutionsforschung. II. Blutholesteringehalt und Konstitution. Z. klin. Med. **105**, 228 (1927).

² SHOPE, R. E.: The quantity cholesterol in the bloodserum of the guinea pig as an inherited character, its relation to natural resistance to tuberculosis and to tuberculosis infection. J. of exper. Med. **45**, 59 (1927).

³ LEITES, S.: Studien über Fett- und Lipoidstoffwechsel. I. Mitt. Über alimentäre Lipämie. Die Beziehungen zwischen Neutralfett und Lipoiden in der Norm und bei Belastung mit Neutralfett bzw. Oleinsäure. Biochem. Z. **184**, 273 (1927). II. Mitt. Über alimentäre Cholesterinämie. Ebenda **184**, 300 (1927).

nahme im Blute feststellen, welche in Beziehung zu der Menge des Neutralfettes steht.

Sehr widersprechend sind die Angaben der Autoren über das Verhalten des Blutcholesterins beim Menschen in seiner Abhängigkeit von der Ernährung. Ein Experiment im großen war der Krieg mit seinen schlechten Ernährungsbedingungen. Der Nachweis von ROSENTHAL und PATRZEK¹ der Cholesterinverarmung des menschlichen Blutes unter dem Einfluß der fettarmen Kriegsernährung stellt auch für den Menschen die Abhängigkeit des Cholesterinspiegels im Blute vom Cholesterinangebot sicher. Wenn ein Teil der Autoren eine Beeinflussung des Cholesteringehaltes des Blutes beim Menschen nicht gesehen hat, so stehen diesen Angaben andere gegenüber, die das Gegenteil beweisen. Ich glaube, daß die Untersuchungen von BÜRGER und HABS² endgültig eine Klärung in dieser Frage gebracht, zugleich auch die Ursache der widersprechenden Angaben aufgeklärt haben. Sie konnten bei stoffwechselgesunden Menschen feststellen, daß Zufuhr von allerdings recht beträchtlichen Mengen von Cholesterin in Olivenöl (5 g Chol. in 100 g Öl) regelmäßig Hypercholesterinämie zur Folge hat, welche nach 4 Stunden den Höhepunkt erreicht. Dabei werden ungefähr 60% des zugeführten Cholesterins im Blute wiedergefunden. Dann sinken die Cholesterinwerte ab und haben nach 24 Stunden den Ruhewert erreicht. Die Autoren weisen mit Nachdruck darauf hin, daß die gegenteiligen Angaben im Schrifttum auf eine falsche Methodik zurückgeführt werden müssen. Zu wenig Ölzufuhr und damit Verschlechterung der Resorptionsbedingungen, teils auch nicht einwandfreie Methode der quantitativen Bestimmung, vor allem aber ein falscher Zeitpunkt der Blutentnahme können Ursache von Fehlergebnissen sein. Auch ARNDT³ weist darauf hin, daß die gleichen Bedingungen für den Nachweis der Nahrungshypercholesterinämie beim Hunde erfüllt sein müssen.

Am eingehendsten ist das Verhältnis des Blutcholesterins zu dem der Nahrung beim Kaninchen studiert worden. Man kann bei ihm unter der Voraussetzung, daß genügend Öl als Lösungsmittel oder ein fettreiches Futter (Hafer, WACKER und HUECK) gegeben wird, durch längere Zufuhr von Cholesterin mit der Nahrung den Blutcholesterinspiegel bis auf Werte, die das Vielfache der Durchschnittswerte betragen, in die Höhe treiben, während einmalige Zufuhr von Cholesterin keine merkliche Erhöhung des Blutcholesterins herbeiführt (SOKOLOFF). Dieses Unvermögen der Herbivoren, das Cholesterin aus dem Blute zu entfernen, führte WELTMANN zur Aufstellung der Theorie, daß die Leber der Herbivoren ein schlechter Filter für Cholesterin, die der Carnivoren jedoch gut durchlässig sei. Diese Theorie hat viel Anklang gefunden, kann aber heute wohl nicht mehr in vollem Umfange aufrecht erhalten werden. Wir werden bei der Besprechung der Ausscheidung des Cholesterins durch die Leber noch darauf zurückkommen. Der früher so stark betonte grundsätzliche Unterschied zwischen Carni- und Herbivoren scheint sich immer mehr zu verwischen. Ganz abgesehen davon, daß auch bei Katzen, Mäusen und Ratten nach den Untersuchungen von SCHÖNHEIMER und YUASA⁴ im ASCHOFFschen Institut bei länger dauernder Cholesterinfütterung eine starke Speicherung in der Leber erzielt wurde, sahen sie auch bei Kaninchen bei Fütterung eines Phytosterins (Sitosterin) keine dauernde Hypercholesterinämie eintreten, sondern nur tägliche Schwankungen, wie man sie bei Hunden

¹ ROSENTHAL u. PATRZEK: Zitiert auf S. 1099.

² BÜRGER, M. u. H. HABS: Die alimentäre Hypercholesterinämie beim stoffwechselgesunden Menschen. *Z. exper. Med.* **56**, 640 (1927).

³ ARNDT, H. J.: Zur Kenntnis des Cholesterinstoffwechsels. *Z. exper. Med.* **54**, 391 (1927).

⁴ SCHÖNHEIMER, R. u. D. YUASA: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Tier- und Pflanzensterinen. *Verh. dtsh. path. Ges.* (22. Tag.) **1927**, 304.

und Katzen bei reiner Fettfütterung beobachtet. Man könnte daran denken, daß das Unvermögen der Kaninchen, Cholesterin aus dem Blute zu entfernen, dadurch bedingt werde, daß es ein den Pflanzenfressern nicht adäquater Körper ist.

Die Aufnahmefähigkeit des Blutes der Kaninchen für Cholesterin ist jedoch nicht eine unbegrenzte. Ganz abgesehen davon, daß es zuweilen gelingt, durch Zusatz kleiner Mengen von Cholesterin in Öl zum gewöhnlichen Futter den Cholesterinspiegel sogar herabzudrücken (LEUPOLD), muß man immer wieder feststellen, daß verschiedene Tiere verschieden reagieren. DEICKE¹ unterscheidet bezüglich der Reaktion der Kaninchen auf Cholesterinfütterung drei Gruppen von Tieren: 1. solche, die konstant erhöhte Werte zeigen, 2. Tiere, welche außerordentlich empfindlich gegen die Cholesterinfütterung sind, schwere Ernährungsstörungen, Durchfälle, Sinken des Körpergewichtes bei sehr hohen Blutcholesterinwerten aufweisen, kurzum an der sog. Cholesterinkrankheit leiden, 3. Tiere, welche fast nicht auf die Fütterung reagieren. Auch die Beobachtung von ROHRSCHEIDER², daß bei Cholesterinölfütterung nach ungefähr 130 Tagen wieder ein Abfall der Blutcholesterinwerte eintritt, läßt erkennen, daß das Blut nicht einfach ein Speicher für das mit der Nahrung zugeführte Cholesterin ist, sondern daß es sich in seinem Cholesterinbestande bis zu einem gewissen Grade unabhängig von dem Angebot machen kann.

Einen Hinweis, daß für die Anreicherung des Blutes mit Nahrungscholesterin auch noch andere Momente von Bedeutung sind, geben die Versuche von DEICKE mit parenteraler Cholesterinzufuhr. Bei intravenöser Injektion von Cholesterin kommt es besonders frühzeitig zu einer Vermehrung des Blutcholesterins, wenn die Lösungen Eiweiß oder eiweißähnliche Substanzen enthalten. Hier dürften wohl physikalisch-chemische Beziehungen zwischen Cholesterin und Eiweiß von Bedeutung sein.

Bei Zufuhr von freiem Cholesterin ist die Cholesterinvermehrung im Serum hauptsächlich auf einen Anstieg des Estercholesterins zurückzuführen. WACKER und HUECK³ zeigten, daß das Verhältnis von freiem Cholesterin zum gebundenen im Serum 1 : 1,7 beträgt, daß aber bei Zufuhr von freiem Cholesterin das Verhältnis im Mittel auf 1 : 2,3 ansteigt. Es wird also das Cholesterin vom Körper esterifiziert und die Frage, woher der Körper die hierzu nötigen Säuren bezieht, ist bisher nur hypothetisch beantwortet.

Für die Esterifizierung scheint die Leber von Bedeutung zu sein. THANNHAUSER und SCHABER⁴ konnten im Gesamtblut und im Serum an Kranken mit Leberparenchymschädigung stets ein absolutes oder relatives Ansteigen des freien Cholesterins und gleichzeitiges Zurückgehen, zuweilen vollständigen Schwund des Estercholesterins (Estersturz) nachweisen. Dabei war in der Regel die Gesamtmenge des Cholesterins nicht vermehrt. Die Autoren sind der Meinung, daß die Verschiebung des Verhältnisses der Cholesterinester zum freien Cholesterin dadurch hervorgerufen werde, daß durch die Lebererkrankung die esterifizierenden Fermente der Leberzellen geschädigt würden. Die besondere Rolle, welche die Leber für die Aufrechterhaltung der normalen Reaktion Cholesterin : Cholesterinester spielt, suchen ENDERLEN, THANNHAUSER und JENKE⁵ auch experimentell

¹ DEICKE, O.: Beobachtungen an Kaninchen mit künstlicher Cholesterinzufuhr. *Krkh.forschg* **3**, 399 (1926).

² ROHRSCHEIDER, W.: Beitrag zur Kenntnis der experimentellen Hypercholesterinämie des Kaninchens. *Virchows Arch.* **256**, 139 (1925).

³ WACKER u. HUECK: Zitiert auf S. 1100.

⁴ THANNHAUSER, S. J. u. H. SCHABER: Über die Beziehungen des Gleichgewichtes Cholesterin und Cholesterinester im Blut und Serum zur Leberfunktion. *Klin. Wschr.* **5**, Nr 7, 252 (1926).

⁵ ENDERLEN, E., S. J. THANNHAUSER u. M. JENKE: Die Einwirkung der Leberexstirpation bei Hunden auf den Cholesterinstoffwechsel. *Arch. f. exper. Path.* **120**, 16 (1927).

zu beweisen. Sie exstirpierten Hunden die Leber und konnten bei kurzlebigen Tieren im Gesamtblut keine Vermehrung des Gesamtcholesterins, aber ein starkes Zurückgehen des Esteranteils feststellen. Langlebige Hunde zeigten im Gesamtblut eine Vermehrung des Gesamtcholesterins um mehr als das Doppelte, fast ausschließlich durch Ansteigen des Esteranteils. Im Serum war jedoch der Anstieg des Gesamtcholesterins geringer, so daß nicht ersichtlich ist, inwieweit der Cholesterinanstieg im Blut auf die roten Blutkörperchen zu beziehen ist. Es entspricht der Versuch also nicht ganz den Erwartungen, die man nach den Untersuchungen an leberkranken Menschen hegen könnte, so daß der regulatorische Einfluß der Leber auf die Verteilung von freiem und gebundenem Cholesterin im Blute noch nicht sicher erwiesen ist. Man muß allerdings berücksichtigen, worauf die Autoren selbst hinweisen, daß eine durch die Schwere des Eingriffs hervorgerufene Einschmelzung von Zellkomplexen anderer Organe und eine Ausschüttung aus den Depots die Ursache der Cholesterinvermehrung im Blute sein kann, die sicherlich nicht nur Ausdruck einer Cholesterinstauung infolge Ausschaltung der Leber ist.

Cholesterinarme Ernährung bedingt eine Verarmung des Blutes an Cholesterin. Hierbei können sehr niedrige Werte erreicht werden. LEUPOLD¹ konnte bei Kaninchen bei ausschließlicher Fütterung geschälter Kartoffeln Werte von 0.02 Gesamtcholesterin in 100ccm Serum finden, Werte, die weit unter dem gewöhnlich als normal angegebenen Durchschnittswerte von 0.04 gelegen sind. Es gelingt niemals, eine Befreiung des Blutes von Cholesterin zu erreichen. Es läßt sich im Serum immer ein bestimmtes Minimum, welches bei den verschiedenen Tierarten verschieden niedrig gelegen, für die einzelnen Tierarten aber anscheinend ziemlich konstant ist, nachweisen. Hält der cholesterinverarmende Einfluß weiter an, so kommt es, wenn das Minimum erreicht ist, zu einer plötzlichen und unter Umständen beträchtlichen Vermehrung. LEUPOLD zog daraus den Schluß, daß es im Serum ein stabiles und labiles Cholesterin gibt. Ist alles labile Cholesterin verschwunden, so tritt es wieder im Serum auf, auch wenn keine Änderung in den Lebensbedingungen stattfindet. Es muß also der Körper Cholesterin aus irgendwelchen Depots freimachen. Dabei können Cholesterinwerte im Serum gefunden werden, welche sich an der oberen Grenze der Durchschnittswerte bewegen. Man kann dieses bei Cholesterinhunger im Serum auftretende Cholesterin als Hungercholesterin bezeichnen. Es läßt sich also auf Grund einer Cholesterinbestimmung nicht entscheiden, ob das im Serum vorhandene Cholesterin aus der Nahrung stammt oder freigewordenes Körpercholesterin ist. Woher der Körper bei Cholesterinhunger sein Cholesterin bezieht, um es an das Blut abzugeben, ist noch nicht geklärt. In erster Linie kommen wohl die Fettdepots und die Nebenniere in Betracht.

Auch bei absolutem Hunger können derartige Schwankungen des Cholesterinspiegels eintreten, ohne daß aber Gesetzmäßigkeiten bestehen. ARNDT² macht darauf aufmerksam, daß die Bewegung des Cholesterins im Blute hierbei vermutlich in weitem Maße von dem Ernährungszustand abhängig sei. Je nach Füllung der Fettdepots mit Cholesterin werde man eine Hypo- oder Hypercholesterinämie zu erwarten haben. An sich selbst konnte ARNDT nach einer Hungerperiode von $3\frac{1}{2}$ Tagen ein Ansteigen des Cholesterins von 0.14 auf 0.20 beobachten.

Zugleich aber ist der Anstieg des Cholesterinspiegels im Blute, den man bei cholesterinfreier Nahrung oder vollkommenem Hunger beobachten kann, ein Hinweis darauf, daß nicht eine einfache Formel in dem Sinne, daß der Cholesterin-gehalt des Blutes direkt proportional dem aus der Nahrung resorbierten Chole-

¹ LEUPOLD: Zitiert auf S. 1096. ² ARNDT: Zitiert auf S. 1103.

sterin sei, Geltung haben kann, sondern daß noch andere Faktoren für die Höhe des Blutcholesterinspiegels verantwortlich sind. Als solche kommen in Frage a) der Gehalt der Nahrung an Neutralfett und anderen Lipoiden, b) der Einfluß bestimmter inkretorischer Organe, c) pathologische, den Cholesterinspiegel senkende oder steigernde Einwirkungen, d) die Funktion der cholesterinausscheidenden Organe.

a) Der Gehalt der Nahrung an Neutralfett und anderen Lipoiden ist nicht nur insofern von Bedeutung, als das Cholesterin für seine Resorption, wie besonders eindrucksvoll VERSÉ für die Herbivoren nachgewiesen hat, Fette als Lösungsmittel bedarf, sondern ganz besonders auch deshalb, weil Fett und Lipoiden in ihren Mengenverhältnissen voneinander abhängig sind. Allein schon die Beobachtung, daß das Cholesterin sowohl in den Zellen wie auch im Blute immer in Gemeinschaft mit anderen Lipoiden auftritt, gibt einen Hinweis auf die Bedeutung der übrigen Lipoiden für das Cholesterin. FEIGL¹ gibt als die oberen normalen Grenzwerte für die Lipoiden im Plasma des Menschen an: Gesamtfettsäuren 500 mg, Neutralfett 200 mg, Lecithin 300 mg, Cholesterin 300 mg, und für das Verhältnis der Gesamtfettsäuren: Lecithin 2,7—1,4, des Lecithins: Cholesterin 1,26—0,75. HUECK und WACKER² fanden im Kaninchenserum 0,3—0,4% Gesamtlipoiden, davon die Hälfte als Triglyceride, $\frac{1}{4}$ als Phosphatide, $\frac{1}{4}$ als Cholesterin.

Es dürfte nun für das Cholesterin durchaus nicht gleichgültig sein, wieviel von den anderen Lipoiden im Serum vorhanden ist. Diese Frage ist äußerst schwierig zu beantworten. Wir können ihrer Lösung überhaupt erst dann näher kommen, wenn wir über die gegenseitigen Reaktionen der Lipoiden besser als bisher unterrichtet sind. Daß sie nicht ohne weiteres nebeneinander existieren, sondern daß gegenseitige Lösungen, physikalische und chemische Verbindungen, ja sogar Umbau des einen Lipoides in das andere stattfinden, dürfte auf Grund der bisherigen Erfahrungen anzunehmen sein.

Folgende Beobachtungen weisen auf die gegenseitigen Beziehungen der Lipoiden im Blute hin: Fütterung von Neutralfett führt zu Cholesterinvermehrung im Blute (SAKAI³). Allerdings handelt es sich in den Versuchen von SAKAI um anämische Kaninchen, bei denen er durch Fettfütterung eine Lipämie erzeugte. Hierbei stiegen zwar die absoluten Mengen des Cholesterins auf das 4—5fache der Norm an, die Vermehrung des Fettes war noch viel beträchtlicher. Während normal das Verhältnis zu Cholesterin wie 4 : 1 ist, verschob es sich in den Versuchen SAKAIS auf 12 bzw. 16 : 1. Es besteht also zweifellos ein Zusammenhang zwischen Lipämie und Cholesterinvermehrung. Die Cholesterinvermehrung ist hierbei rein sekundär. Denn es gibt, worauf SAKAI hinweist, Cholesterinämie ohne Lipämie, aber keine Lipämie ohne Cholesterinvermehrung.

In gleicher Weise läßt sich nach HUECK und WACKER bei Fütterung von Cholesterin eine Vermehrung der anderen Lipoidsubstanzen feststellen, wobei aber trotz Zunahme der absoluten Mengen eine Verschiebung des prozentualen Verhältnisses der einzelnen Lipoidkomponenten eintritt. Insbesondere geht eine Cholesterinvermehrung mit einer Anreicherung der Phosphatide einher. Diese Beobachtung suchen HUECK und WACKER damit zu erklären, daß ein Abbau der Fette vielleicht über das Lecithin stattfindet, entweder über die Kohlehydrate oder direkt zu den Endprodukten. Das Lecithin kann man sich nach diesen

¹ FEIGL, JOH.: Über das Vorkommen und die Verteilung von Fetten und Lipoiden im Blute (Plasma) der Menschen bei Diabetes mellitus. *Biochem. Z.* **90**, 173 (1918).

² HUECK u. WACKER: Über die Beziehungen des Cholesterins zum intermediären Fettstoffwechsel. *Biochem. Z.* **100**, 84 (1919).

³ SAKAI, S.: Zur Pathogenese der Lipämie. *Biochem. Z.* **62**, 387 (1914).

Autoren aus Triglyceriden durch Austausch eines Fettsäurerestes mit einem mit Phosphorsäure gekuppelten Cholin entstanden denken. Verbindet sich die aus dem Triglycerin abgestoßene Fettsäure mit dem Cholesterin, so könnte man damit die gleichzeitige Vermehrung von Cholesterinestern und Lecithin erklären.

Die Anreicherung des Blutes mit Neutralfett und Lipoiden kann zu einer sichtbaren milchigen Trübung des Serums führen, einer Lipämie. VERSÉ¹ spricht wegen der gegenseitigen Beziehung von Lipämie und Cholesterinämie von Lipocholesterinämie und sagt, daß beim Kaninchen „ohne Hypercholesterinämie keine Hyperlipämie“ vorkomme. Es bestehen auch hier wieder Unterschiede zwischen Herbivoren und Carni- bzw. Omnivoren. Bei letzteren kommt es leicht zu einer Verdauungslipämie, die Herbivoren lassen sie vermissen. VERSÉ hat nachweisen können, daß reine Cholesterin- und reine Ölfütterung beim Kaninchen keine Lipämie erzeugt, die sich aber bei Kombination beider Fütterungsarten bald dauernd einstellt. Bei Hunden erlaubt nach ARNDT der Grad der Lipämie keinen sicheren Rückschluß auf den Grad der Hypercholesterinämie, wenn auch der Satz: Keine Lipämie ohne Cholesterinämie mit Einschränkung für Hunde zu Recht besteht.

Jüngst hat LEITES² in eingehenden Untersuchungen die Beziehungen zwischen den einzelnen Lipoiden und dem Neutralfett zu klären gesucht. Er kommt dabei zu Ergebnissen, welche, sofern sie bestätigt werden können, auch für die Frage des intermediären Cholesterinstoffwechsels von Bedeutung werden können. Er fand, daß beim Hunde nach Verfütterung von Olivenöl das Auftreten einer Lipämie mit oder ohne Hypercholesterinämie von bestimmten Bedingungen abhängig ist. Gibt man mittlere Dosen von Olivenöl per os, so tritt nach anfänglicher Zunahme des Neutralfettes eine hypolipämische Phase ein, an die sich wieder eine Lipämie anschließt. Hierbei verhält sich das Cholesterin gerade entgegengesetzt dem Neutralfett: bei Zunahme des Neutralfettes Abnahme des Cholesterins und umgekehrt. Bei großen Dosen fehlt die hypolipämische Phase, gleichzeitig nimmt das Cholesterin, und zwar hauptsächlich das freie, um 60–100% zu. Oleinsäurefütterung bewirkt Zunahme des Cholesterins und lipoiden Phosphors. Chronische Zufuhr von Olivenöl per os soll nicht Hyperlipämie, sondern Hypercholesterinämie und Phosphatidämie bewirken. Diese hier ganz kurz skizzierten Versuchsergebnisse geben manches Rätsel auf. Woher die hypolipämische Phase? Warum bei mittleren Dosen das entgegengesetzte Verhalten des Cholesterins zum Neutralfett? Warum bei chronischer Fütterung keine Hyperlipämie? LEITES sucht zum Teil die Antwort in Vorgängen des intermediären Stoffwechsels. Bei Untersuchung der verschiedenen Arterien und Venen auf Cholesterin und Neutralfett fand er u. a., daß Cholesterin in Milz und Lungen zurückgehalten wird. Dabei kann die Milz Neutralfett abgeben, aber auch umgekehrt Neutralfett zurückhalten und Cholesterin abgeben. Die Leber gibt nach ihm Cholesterin ans Blut ab usw. Auch spricht LEITES die Vermutung aus, daß Cholesterin in der Milz in Neutralfett übergehen, daß aber auch Cholesterin aus Neutralfett gebildet werden könne (hauptsächlich in der Leber). Ob die Untersuchung des in die Organe einströmenden und aus ihnen abfließenden Blutes allerdings eine richtige Klärung bringen kann, ist zweifelhaft. Weiß man doch nicht, was in den Organen mit dem Cholesterin geschieht (HUECK), und man wird bei dieser Methode der Untersuchung über Wahrscheinlichkeitsschlüsse kaum hinauskommen.

Hiermit sind aber die Beziehungen zwischen Cholesterin und Lipoiden noch nicht erschöpft. Wie LEUPOLD³ nachweisen konnte, treten bei Zufuhr von Lecithin

¹ VERSÉ, M.: Über die experimentelle Lipo-Cholesterinämie. Beitr. path. Anat. **63**, 789 (1917).

² LEITES: Zitiert auf S. 1102. ³ LEUPOLD: Zitiert auf S. 1096.

oder Cephalin Unregelmäßigkeiten im Cholesteringehalte des Serums ein, welche sich heute noch nicht völlig erklären lassen. Fütterung dieser Phosphatide allein kann bei Kaninchen eine Senkung des Cholesterinspiegels nach eventuellem anfänglichen Anstieg bewirken. Gibt man Lecithin oder Cephalin zusammen mit Cholesterin, so kann man eine Cholesterinvermehrung im Serum nur erzeugen, wenn Cholesterin in genügenden Mengen zugeführt wird. Bei Zufuhr geringer Mengen Cholesterins zusammen mit Lecithin oder Cephalin tritt nach einer gewissen Zeit eine Abnahme der Cholesterinmengen im Serum ein. Hat sich der Cholesterinspiegel gesenkt, so kann plötzlich und sprunghaft ein Wiederanstieg eintreten, auch wenn ganz in gleicher Weise weitergefüttert wird.

Dieses merkwürdige Verhalten des Cholesterins im Serum bei Zufuhr von Phosphatiden deutet darauf hin, daß zwischen den Phosphatiden und dem Cholesterin irgendeine Reaktionen bestehen. Welcher Art diese sind, ist hypothetisch. Der oft zu beobachtende Anstieg des Cholesterins hierbei ist nicht anders zu erklären, als daß Körpercholesterin freigemacht und ins Blut geworfen wird. Jedoch bedürfen diese Beziehungen noch der Klärung.

Bei den Fütterungsversuchen wurden meistens ziemlich große Dosen von Fetten bzw. Lipoiden zugeführt, um durch größere Ausschläge im Fett-Lipoidgehalte des Serums möglichst günstige Bedingungen für ihren Nachweis zu schaffen. Es wird gewöhnlich dabei zu wenig berücksichtigt, daß man von den physiologischen abweichende Bedingungen schafft, die Ursache für eine Lipämie bzw. Cholesterinämie sein können. BÜRGER und HABS¹ geben eine Berechnung, in welch großen Mengen der verschiedenen Nahrungsmittel 5g Cholesterin, die sie in ihren Versuchen verwendet haben, enthalten sind. Man sieht daraus, wie abnorm die Stoffwechselbedingungen sind, die man durch derartige Versuche schafft und man kann im Zweifel sein, ob all die Schlüsse, die dabei gezogen werden, auch für den Normalablauf des Fettstoffwechsels, der sich ja innerhalb enger Grenzen bewegt, Gültigkeit haben. Eine plötzliche Überlastung des Körpers mit abnorm hohen Mengen von Fettsubstanzen muß schon aus dem Grunde zu ihrer Vermehrung im Blute führen, weil der Körper sie erst nach längerer Zeit verarbeiten kann. Es können noch andere Gründe hinzukommen, die eine Lipämie mit ihren Begleiterscheinungen erklären können. ARNDT² denkt daran, daß die Cholesterinvermehrung, die er bei Hunden nach Zufuhr von Öl oder Triolein beobachten konnte, mit Mobilisation des Cholesterins aus den Depots erklärt werden kann. Für diese Annahme, die eine große Wahrscheinlichkeit für sich hat, muß noch der Beweis erbracht werden, ebenso wie für die von HUECK und WACKER aufgestellte Theorie der gegenseitigen Beziehungen von Lecithin, Cholesterin und Fetten bei ihrer Entstehung. Es sind das Erklärungsversuche, die als Arbeitshypothesen für die weitere Erforschung sehr wertvoll werden können, die es uns aber nicht vergessen lassen dürfen, daß sie eben noch Hypothesen sind. Nicht viel anders steht es mit den anderen Erklärungsversuchen. Eine weitere Möglichkeit für die Entstehung der Hypercholesterinämie ist in einem Versagen der Ausscheidung gegeben. Neben all diesen, eine Lipämie bzw. Hypercholesterinämie beeinflussenden Bedingungen kann aber noch eine Einwirkung im Kreislaufe selbst in Frage kommen u. a. durch inkretorische Organe.

b) Der Einfluß der inkretorischen Organe ist bis heute noch wenig bekannt. LEUPOLD konnte beobachten, daß Thyreoidin bei Kaninchen zunächst eine Verminderung des Serumcholesterins herbeiführt, welche später durch einen ja immer zu beobachtenden Wiederanstieg abgelöst wird. Mit diesen Ergebnissen steht

¹ BÜRGER u. HABS: Zitiert auf S. 1103.

² ARNDT: Zitiert auf S. 1103.

die Feststellung amerikanischer Autoren (BAUMANN und HOLLY¹) im Einklang, daß bei Kaninchen und Menschen eine Zunahme des Blutholesterins und der Phosphatide bei Schilddrüseninsuffizienz eintritt. PIGHINI und DE-PAOLI² sahen in ausgedehnten Untersuchungen bei langdauernder Schilddrüsenfütterung sowohl beim Menschen als auch beim Hund und Meerschweinchen Hypercholesterinämien eintreten, die sie als eine Reaktion des Ausgleichs betrachten.

In gleicher Weise muß man auch der Nebenniere einen Einfluß auf das Blutholesterin zusprechen. Die französische Schule hat ja in der Nebennierenrinde immer ein Organ für die Cholesterinsynthese erblickt, eine Annahme, der ASCHOFF und seine Schule entgegentraten mit der Begründung, daß nur eine Speicherung bewiesen sei. Auf der anderen Seite aber konnte ROTHSCILD³ nachweisen, daß nach einseitiger Entfernung der Nebennieren es zunächst zu einer plötzlichen Zunahme des Blutholesterins kommt, daß dann eine kurz dauernde Senkung eintritt, die von einem weiteren Anstieg abgelöst wird, bis ungefähr Ende der 3. Woche der Normalzustand wiederhergestellt ist. Die zurückbleibende Nebenniere verliert innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation ihr Cholesterin — möglich, daß sie es an das Blut abgibt —, besitzt bereits am 3. Tage wieder den normalen Gehalt und nimmt nun an den Schwankungen des Blutholesterins mit teil. Bei doppelseitiger Nebennierenexstirpation treten ähnliche Schwankungen ein, allerdings ist die Zeit des Überlebens der Tiere in der Regel zu kurz, um die Störung im Blutholesteringehalt genügend klären zu können. Nicht in jedem Falle nach doppelseitiger Exstirpation wird eine Zunahme des Blutholesterins beobachtet. Tritt sie ein, so ist sie in der Regel viel stärker als bei einseitiger Entfernung.

Es ist allerdings nicht angängig, aus diesen Versuchen verallgemeinernde Schlüsse zu ziehen, weil beim Hunde von GRIGAUT nach doppelseitiger und beim Menschen von SSOKOLOFF⁴ bei halbseitiger Nebennierenentfernung diese Veränderungen nicht gesehen wurden. HUECK weist darauf hin, daß auch hier ein Unterschied zwischen Herbi- und Carnivoren besteht, der seine Erklärung dadurch findet, daß nach Nebennierenentfernung eine Säuerung eintritt, die im Gegensatz zu Hunden von Kaninchen und Meerschweinchen nicht ausgeglichen werden kann, weil sie den Schwund der Alkalireserve nicht durch eine Herabsetzung der CO₂-Spannung auszugleichen vermögen. Es ist möglich, daß die Nebennieren auf dem Umwege der Elektrolyte auf das Blutholesterin wirken, an ihrer Bedeutung für den Cholesterinstoffwechsel ist ganz besonders auch wegen ihrer funktionellen Beziehungen zu den Lipoiden anderer Organe (Keimdrüsen) kaum zu zweifeln.

Als innersekretorisch bedingt kann man zum Teil wenigstens auch die Hypercholesterinämie der Gravidität betrachten. BAUMANN und HOLLY⁵ geben allerdings an, daß beim Kaninchen im Gegensatz zu Hund und Mensch in der 2. Hälfte der Schwangerschaft das Blutholesterin und die Phosphatide auf die Hälfte der Norm absinkt.

Schließlich scheint auch noch das Pankreas von Einfluß zu sein. JOËL⁶ beschreibt eine pankreatogene Lipämie ohne Störung des Zuckerstoffwechsels.

¹ BAUMANN, E. J. u. O. M. HOLLY: Cholesterin- und Phosphatidstoffwechsel bei der Schwangerschaft. *Amer. J. Physiol.* **75**, 618 — (*Chem. Zbl.* **1**, 2933 (1926)).

² PIGHINI, G. u. M. DE-PAOLI: Sui rapporti tra la tiroide ed il riambio colesterinico e fosfatidico del sangue, delle capsule surrenali delle glandolesessuali. *Biochimica e Ter. sper.* 1925.

³ ROTHSCILD, M. A.: Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Die Beziehungen der Nebennieren zum Cholesterinstoffwechsel. *Beitr. path. Anat.* **60**, 39 (1915).

⁴ GRIGAUT, SSOKOLOFF: Zitiert nach HUECK: Referat über den Cholesterinstoffwechsel, siehe S. 1095.

⁵ BAUMANN u. HOLLY: s. diese Seite oben.

⁶ JOËL, E.: (U)berspontane und experimentelle Lipämien. *Klin. Wschr.* **3**, Nr 43, 1965 (1924).

Hierher gehört auch die Beobachtung von LANGE und SCHOEN¹ aus der Klinik von MORAWITZ, daß bei Mäusen durch Zusatz von Cholesterin in Suspension oder Emulsion zu Insulin sowie durch Vorbehandlung der Tiere mit subcutaner Injektion bzw. Fütterung eine deutliche Verspätung der Insulinwirkung eintritt. Es liegt hier nach diesen Autoren ein spezifischer Einfluß des Cholesterins vor, weil es in viel höherem Maße die Insulinwirkung abschwächt als Öl allein. Sie erklären diese Wirkung mit einer Resorptionsverzögerung, die durch das Cholesterin bedingt werde.

c) Pathologische, den Cholesterinspiegel senkende oder steigernde Einwirkungen: Ist bereits unter physiologischen Bedingungen der Cholesteringehalt des Serums von vielen uns nur zum Teil bekannten Faktoren abhängig, so ist er bei bestehenden Krankheiten Einflüssen unterworfen, welche wir heute so gut wie gar nicht kennen. Pathologisch kann eine Verminderung oder Erhöhung des Cholesterinspiegels beobachtet werden.

Es liegen viele Untersuchungen vor, welche sich mit den Beziehungen zwischen Krankheit und Blutcholesterin beschäftigen. Man sucht der Lösung der Frage durch quantitative Bestimmungen des Blutcholesterins näher zu kommen. So sehr man sich namentlich von klinischer Seite bemüht, gesetzmäßige Beziehungen zwischen Krankheit und Blutcholesterin zu finden, so stößt man beim Studium der Literatur immer wieder auf die widersprechendsten Angaben, so daß man höchstens sagen kann, es gibt Krankheiten, die *in der Regel* mit Hyper- bzw. Hypocholesterinämie einhergehen. Bei vielen Krankheiten aber wird der Cholesteringehalt des Blutes gar nicht oder willkürlich beeinflußt. Kann man bei dem Fehlen von Gesetzmäßigkeiten bis jetzt überhaupt nichts über eine ursächliche Beziehung der Krankheit zu einer etwaigen Veränderung der Cholesterinmenge aussagen, so bleibt die wichtige Frage des inneren Zusammenhanges zwischen Krankheit und Hyper- bzw. Hypocholesterinämien selbst in jenen Fällen, in denen zunächst die Erklärung einer Erhöhung des Cholesteringehaltes einfach zu sein scheint, wie z. B. bei den durch Verschuß der Gallenwege hervorgerufenen Hypercholesterinämien, ungeklärt; denn Beobachtungen von gegenteiligem Verhalten des Blutcholesterins beweisen, daß auch hier uns unbekannte Faktoren noch mit im Spiele sein müssen. Die für die Pathologie so wichtige Frage, ob eine Erhöhung des Cholesterinspiegels Ursache bestimmter anatomischer Veränderungen ist, oder ob Folge einer Erkrankung, ferner ob und in welcher Weise die Veränderung des Cholesterinspiegels den weiteren Verlauf einer Krankheit beeinflusst, ist zum größten Teile auch noch nicht beantwortet.

Von klinischen Gesichtspunkten aus beschäftigt sich vor allem STEFF² mit diesen Fragen. Er konnte z. B. bei hohem Fieber meist ein Absinken des Cholesterins im Serum finden, jedoch nicht regelmäßig. Er glaubt deshalb, daß Fieber als solches für den Cholesteringehalt des Blutes nicht maßgebend sei. Bei schweren Anämien fand er bald niedrige, bald normale, bald erhöhte Werte. Bei Nierenerkrankungen konnte er entgegen französischen Forschern, die besonders bei den mit Retinitis albuminurica einhergehenden Fällen und bei den chronischen Nephritiden überhaupt erhöhte Werte feststellen, keine Gesetzmäßigkeiten finden. Allerdings sah er in einem Falle von Nephrose den ganz ungewöhnlich hohen Wert von fast 1g Cholesterin in 100ccm Serum, den er mit einem Übertritt von Fett ins Blut aus verfetteten Organen zu erklären versucht, aber auf der anderen Seite konnte er Fälle von Urämie beobachten, welche trotz höchster Indican- und

¹ LANGE u. SCHOEN: Beiträge zur Cholesterinwirkung. I. Mitt. Einfluß des Cholesterins auf die Insulinwirkung. Arch. f. exper. Path. **113**, 92 (1926).

² STEFF, W.: Über den Cholesteringehalt des Blutserums bei Krankheiten. Münch. med. Wschr. **1918**, Nr 29, 781.

Reststickstoffwerten eine Hypercholesterinämie vermissen ließen. Über das Verhalten des Cholesterins bei Retinitis albuminurica vermag er nichts auszusagen, sicher ist aber nach STEPP, daß bei erheblicher Hypercholesterinämie die Netzhaut unbeteiligt sein kann.

Unter diesen pathologischen Hypercholesterinämien hat von jeher besonderes Interesse die diabetische beansprucht. Bei Diabetes mellitus kann es zu einer sichtbaren Lipämie des Serums infolge von Vermehrung der Blutfette kommen. In der Literatur hat eine von B. FISCHER¹ mitgeteilte Beobachtung von ganz außerordentlich starker Lipämie (im Mittel 18,129% Fett) mit gleichzeitiger Vermehrung des Blutcholesterins große Beachtung gefunden. Der Cholesteringehalt des Gesamtblutes betrug – allerdings methodisch ungenau bestimmt, was bei dem damaligen Stande des quantitativen Cholesterinnachweises nicht anders möglich war – 0,478%. Nach den Untersuchungen von KLEMPERER und UMBER, FEIGL u. a. ist sicher, daß neben dem Neutralfett auch Lecithin und ganz besonders Cholesterin vermehrt sind. Nach FEIGL kann die Ansicht, daß die diabetische Lipämie rein alimentär bedingt sei, nur Geltung haben, wenn man an ganz langfristige Anstauungs- und Abbauvorgänge denkt. Denn er konnte auch bei ganz schlecht ernährten Fällen höchste Grade von Lipämien beobachten. Die Cholesterinmichte waren hierbei größer als die des Lecithins. Daß aber das Cholesterin nicht einfach den Gesetzen, welchen die Lipämien unterworfen sind, folgt, geht aus den Untersuchungen von BEUMER und BÜRGER² hervor. Sie konnten in 2 Fällen mit der Acidose auch die Lipämie schwinden sehen, wobei aber die Cholesterinämie auffallend hoch blieb. Ganz allgemein kann man wohl nach STEPP annehmen, daß die Cholesterinwerte im Blute um so höher sind, je schwerer der Fall klinisch ist. Aber Gesetzmäßigkeiten bestehen auch hier nicht, besonders nicht in den Beziehungen zwischen der Höhe des Blutzuckers und Cholesterins. Nach STEPP soll nach Besserung des Krankheitsbildes mit dem Verschwinden des Zuckers aus dem Harn und dem Absinken des Blutzuckers stets auch ein Rückgang der Hypercholesterinämie eintreten.

Über das Verhalten des Blutcholesterins bei Ikterus liegen viele Untersuchungen vor, deren Resultate allerdings nicht übereinstimmen. BÜRGER³ fand in seinen Fällen von hämolytischem Ikterus keine Vermehrung der Gesamtfette und des Cholesterins. Auffallend war hierbei die hohe Esterzahl. Bei mechanischem Ikterus konnte er dagegen eine starke Vermehrung der Gesamtfette und mit ihnen des Cholesterins feststellen, welches aber niedrige Esterwerte zeigte. Nach BÜRGER ist die Veresterung des Cholesterins umso schlechter, je länger der Ikterus besteht und je vollkommener der Gallenabschluß ist, wohl wegen der mangelnden Fettzufuhr und Resorption. Nach STEPP⁴ jedoch kann man nicht selten mechanischen Ikterus auch ohne Hypercholesterinämie beobachten, und es ist für das Verhalten des Cholesterins im Serum die Retention nicht der alleinige bestimmende Faktor. STEPP fand bei völligem Choledochusverschluß teils normale, teils erhöhte und stark erhöhte Cholesterinwerte. Es ist für die ganze Frage des Zusammenhangs zwischen Ikterus und Cholesterinämie beachtenswert, daß STEPP in 2 Fällen trotz bestehen bleibendem Ikterus eine Rückkehr des Cholesterins von erhöhten zu normalen Werten beobachten konnte. Schon diese Befunde zeigen, daß eine Gesetzmäßigkeit nicht vorliegt. Dafür sprechen auch

¹ FISCHER, B.: Über Lipämie und Cholesterinämie sowie über Veränderungen des Pankreas und der Leber bei Diabetes mellitus. Virchows Arch. **172**, 30, 218 (1903).

² BEUMER, H. u. M. BÜRGER: Beiträge zur Chemie des Blutes in Krankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Lipide. IV. Mitt. Z. exper. Path. u. Ther. **13**, 362 (1913).

³ BÜRGER, M.: Über cholämische Lipämie. Münch. med. Wschr. **1922**, Nr 4, 103.

⁴ STEPP, W.: Über das Verhalten des Blutcholesterins beim Ikterus. Beitr. path. Anat. **69**, 233 (1921).

Untersuchungen anderer Autoren. So kann man wohl bei hämolytischem Ikterus die Cholesterinmengen im Blute nicht allein auf den Ikterus beziehen, sondern muß auch bedenken, daß durch hämolytisch wirkende Toxine der Cholesteringehalt des Serums beeinflußt werden kann. Hierfür spricht z. B. die Feststellung von ROSENTHAL und MEIER¹, daß beim Toluylendiaminikterus des Hundes bereits nach 7 Stunden eine deutliche Hypercholesterinämie auftritt. Es ist sehr gut möglich, daß ein Teil des Cholesterins hierbei aus den roten Blutkörperchen stammt. Hierfür sprechen auch Untersuchungen von M. B. SCHMIDT², welcher bei seinen Fütterungsversuchen mit Öl, Cholesterin und Sudan bei weißen Mäusen in der Milz und den KUPFFERSchen Sternzellen der Leber eine weit über das physiologische Maß hinausgehende Hämosiderinablagerung fand; es hatte also ein weitgehender Blutzerfall stattgefunden. Er weist in diesem Zusammenhange auf Versuche KUSUMOTOS unter RÖHMANN hin, die zeigen, daß die Cholesterinausscheidung durch die Galle steigt, wenn bei Toluylendiaminvergiftung viele rote Blutkörperchen untergehen.

Die Hypercholesterinämien, wie man sie pathologisch noch bei Atherosklerose, Nephrosen und anderen Krankheiten, physiologisch in der Gravidität findet, sind in ihrer Genese sicher nicht einheitlich. Bei allen diesen Zuständen dürfte wohl eine vermehrte Zufuhr durch die Nahrung die geringste oder überhaupt keine Bedeutung haben.

Eine allgemeine Erklärung dieser Lipämien bzw. Hypercholesterinämien kann zur Zeit nicht gegeben werden (MORAWITZ³). Sie sind von den Mästungslipämien Gesunder durch ihre Dauerhaftigkeit unterschieden. MORAWITZ vertritt die Meinung, daß es sich bei den Lipämien zum Teil sicher um wanderndes Körperfett handelt. Es steht außer allem Zweifel, daß der Körper aus seinen eigenen Beständen Cholesterin freimachen und an das Blut abgeben kann. Aber auch hierauf allein dürften länger anhaltende Hypercholesterinämien nicht zurückzuführen sein, weil sich der Körper einmal an seinen Cholesterindepots erschöpfen müßte.

Schon im Jahre 1903 bemühte sich B. FISCHER⁴, die Ursachen der diabetischen Lipämie zu finden, zum Teil auch experimentell zu klären. Die Annahme, daß eine Verminderung der lipolytischen Kraft des Blutes, Abnahme seines Eiweißbestandes, Auftreten von Säuren usw. für die Entstehung einer diabetischen Lipämie verantwortlich gemacht werden müßten, kann zum Teil auch für die Hypercholesterinämie Geltung haben, zum Teil aber auch sie nicht erklären. MORAWITZ weist darauf hin, daß in der Annahme des Versagens der lipolytischen Kraft des Blutes schon deshalb nicht eine Lösung der Frage gefunden werden kann, weil sie die Zunahme fast aller Fraktionen des Ätherextraktes nicht erklären kann.

Wie schwierig eine Deutung all der hierbei in Betracht kommenden Vorgänge ist, scheinen mir die Untersuchungen von GABBE⁵ zu zeigen. Er beobachtete bei Einspritzung von Argochrom, Trauben-, Rohrzucker, Pferdeserum, Kollargol, Milch, Kaseosan eine Erhöhung oder Senkung des Lipoidgehaltes des Blutes, je

¹ ROSENTHAL, F. u. K. MEIER: Über den Reaktionstypus des Gallenfarbstoffes und über die quantitativen Verhältnisse von Bilirubin und Cholesterin im Blut bei verschiedenen Ikterusformen. Arch. f. exper. Path. **91**, 246 (1921).

² SCHMIDT, M. B.: Über vitale Fettfärbung in Geweben und Sekreten durch Sudan und geschwulstartige Wucherungen der ausscheidenden Drüsen. Virchows Arch. **253**, 432 (1924).

³ MORAWITZ, P.: Blutplasma und Blutserum. IV. Fette, Phosphatide, Cholesterin. Handb. d. Biochem. d. Menschen u. d. Tiere von KARL OPPENHEIMER **4**, 107 (1925).

⁴ FISCHER: Zitiert auf S. 1111.

⁵ GABBE, E.: Über regelmäßige Veränderungen der Lipoidmenge des Blutes nach Injektionen körperfremder Stoffe bei der sog. Reiztherapie. Münch. med. Wschr. **1921**, Nr. 43, 1377.

nachdem die Körper als starke Reize Schüttelfrost und Fieber oder als schwache Reize nur geringe Reaktionen hervorrufen. Starke Reize bewirken eine Senkung, schwache eine Erhöhung des Lipoidgehaltes. Das Cholesterin verhält sich dabei wie die übrigen Lipide. GABBE sucht eine Erklärung zum Teil in dem ARSDT-SCHULZESchen Gesetz, indem er sich vorstellt, daß die Bildungsstätten der Lipide durch schwache Reize zu vermehrter Tätigkeit angeregt, durch starke gelähmt würden. Aber auch physikalische Vorgänge dürften von Bedeutung sein. Diese sind in dem engen Zusammenhange gegeben, der zwischen der Fieberreaktion und dem physikalischen Zustande der Eiweißkörper sowie dem Lipoidgehalte besteht. Diese Beziehungen zwischen Eiweißkörpern und Cholesterin konnte GABBE dadurch nachweisen, daß die Förderung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen durch Eiweiß an die Anwesenheit von Cholesterin gebunden ist. Diese Beziehungen, auf die ja auch BRINKMAN und VAN DAM hinweisen und die auch aus den Untersuchungen von B. FISCHER über die Entstehungsursachen der diabetischen Lipämie ersichtlich sind, dürften für die ganze Frage der Lipämie und Hypercholesterinämie nicht ohne Bedeutung sein.

d) Die Funktion der ausscheidenden Organe ist in ihrer Beziehung zu der Höhe des Blutcholesterinspiegels von ausschlaggebender Bedeutung. Ich komme in einem besonderen Kapitel darauf zurück.

Eine Antwort auf die oben aufgeworfene Frage nach der Bedeutung des Nahrungscholesterins für das Blutcholesterin können wir auf Grund der Arbeiten, die sich nur mit dem Blutcholesterin beschäftigen, nicht geben. Zwar steht einwandfrei fest, daß das Nahrungscholesterin im Blute erscheint, daß es vorübergehend oder auch dauernd Ursache einer Hypercholesterinämie sein kann, auf der anderen Seite gibt es aber genug Beweise dafür, daß das Blut sich aus Körpercholesterin seine Bestände ergänzen kann. Es ist die so oft aufgeworfene Frage nach der Rolle, welche das alimentär zugeführte Cholesterin für das Blut spielt, in dieser Form vielleicht nicht richtig, weil, wie ich schon auseinandergesetzt habe, keine Möglichkeit besteht, das endogene Cholesterin vom exogenen im Blute zu unterscheiden. Erst im Zusammenhange mit der Beeinflussung des gesamten Cholesterinstoffwechsels einschließlich der Reaktion der Organe und Gewebe können wir vielleicht eine Klärung erwarten. Die nächstliegende Frage ist die nach dem Schicksal des Blutcholesterins. Diese Frage kann nach 3 Richtungen hin untersucht werden: 1. wird das Blutcholesterin im Gewebe verbrannt, mit anderen Worten gibt es einen intermediären Cholesterinstoffwechsel? 2. wird es also solches ausgeschieden? 3. wird es als solches in den Organen gespeichert?

III. Der intermediäre Cholesterinstoffwechsel.

Ein oxydativer Abbau des Cholesterins wird von manchen angenommen. Vor allem ist es LIFSCHÜTZ¹, welcher einer Verbrennung des Cholesterins das Wort redet und damit im Gegensatz zu den meisten anderen Autoren das Cholesterin als eine Energiequelle für den Organismus auffaßt. Im Jahre 1897 fand er an dem cholesterinreichen Sekret der Schafwolle eine Reaktion, die das Cholesterin nicht gibt, die aber mit der LIEBERMANNschen Reaktion eine große Ähnlichkeit hat. Diese Reaktion gehört einem gewissen Teile des Unverseifbaren des Fettes an und ist an einen Körper gebunden, der wesentlich sauerstoffreicher als Cholesterin ist. Auch durch Kochen mit konzentrierter alkoholischer Kalilauge konnte er dieses Oxycholesterin zu 25% aus reinem Cholesterin erhalten. Im Extrakte des Blutfettes bzw. des Knochenmarkes, im Ochsenhirn, Pankreas, konnte LIFSCHÜTZ sehr reichlich Oxycholesterin finden, sehr wenig dagegen in der Leber.

¹ LIFSCHÜTZ: Zitiert auf S. 1101.

Auf dem Wege von der Pfortader bis zur Lebervene verliert nach LIESCHÜTZ das Blut über 60% des Oxycholesterins, ohne daß größere Mengen davon im Leberfett nachweisbar sind. Er schließt daraus, daß es in der Leber weiter oxydiert wird, wahrscheinlich zu Gallensäure.

CHALATOW glaubt, daß der Körper anscheinend große Mengen von Cholesterin bewältigen könne, ohne es auszusecheiden oder in den Organen abzulagern, und zwar durch Verbrennung und Zerstörung „mittels des Intermediärstoffwechsels“. Er glaubt sich zu diesem Schluß berechtigt, weil er bei Ratten trotz reichlicher Zufuhr von Cholesterin nur dann eine Ablagerung in den Organen erhielt, wenn der Cholesterinlösung Fettsäuren und zum Teil auch geringe Phosphordosen zugesetzt waren. Der Schluß von CHALATOW ist aber keineswegs berechtigt, denn ein Urteil über das Schicksal des mit der Nahrung aufgenommenen Cholesterins kann man nicht aus den morphologischen Untersuchungen und quantitativen Bestimmungen des Gesamtrückstandes des ätherischen Extraktes der Leber allein fällen, sondern man muß Bilanzversuche anstellen. Und da haben die wichtigen Untersuchungen von THANNHAUSER¹ und BEUMER² übereinstimmend eine negative Cholesterinbilanz ergeben.

Ebensowenig läßt sich die Frage, ob ein oxydativer Abbau von Cholesterin im Körper stattfindet, mit Sicherheit durch Autolyseversuche entscheiden. Derartige Versuche sind von ABELOUS und SOULA, ferner von MARINO angestellt worden. Letzterer konnte bei Autolyse von Milz wie auch ABELOUS und SOULA zunächst eine Vermehrung, dann eine Abnahme des Cholesterins feststellen. BEUMER betont aber mit Nachdruck, daß selbst bei langfristiger steriler Autolyse von Organen der Cholesteringehalt stets unverändert bleibe, eine Verringerung aber nur bei bakterieller Verunreinigung eintrete. Auch CHALATOW konnte bei steriler Autolyse von Kaninchenleber keine doppelbrechenden Tropfen nachweisen, fand sie aber, wenn er vorher in die Pfortader eine Cholesterinöllösung einspritzte. Man muß demnach sagen, daß eine cholesterolytische Funktion dieser Organe durch Autolyseversuche bisher noch nicht geklärt ist.

Das gleiche gilt für Durchströmungsversuche, bei denen man Unterschiede des Cholesteringehaltes im zu- und abfließenden Blute feststellen konnte. HUECK sowie BEUMER weisen darauf hin, daß ein geringerer Cholesteringehalt im abströmenden Blute nichts beweise, weil sich gar nichts darüber aussagen lasse, ob Cholesterin etwa im durchströmten Organ zurückgehalten werde.

Versuche anderer Autoren sprechen vielmehr dafür, daß die Milz keinen merkbaren Einfluß auf den Cholesterinstoffwechsel ausübt, zum mindesten Cholesterin nicht verbrennt, eher speichert. So konnte SOPER³ durch Mesothoriumbestrahlung der Milz von Kaninchen keine Veränderung des Gehaltes des Blutes an Cholesterin finden, dagegen bei länger dauernden Hypercholesterinämien eine chemisch und morphologisch nachweisbare Lipoidvermehrung der Milz feststellen. Die nach Milzexstirpation eintretende Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blute ist nach SOPER auf den Ausfall des Speicherorgans der Milz, der Reticuloendothelien, zu beziehen. Auch LEITES⁴ kommt durch den Befund, daß der Cholesteringehalt in der Milzvene durchschnittlich um 30% geringer ist als in der Art. lienalis zu dem Schluß, daß das Cholesterin in der Milz aus dem Blute heraus-

¹ THANNHAUSER: Zitiert auf S. 1097.

² BEUMER: Gibt es einen intermediären Cholesterinstoffwechsel? Dtsch. med. Wschr. 1925, 230. — ABELOUS u. SOULA: Zitiert auf S. 1096.

³ SOPER, W. B.: Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. IV. Über Beziehungen der Milz zum Cholesterinstoffwechsel. Beitr. path. Anat. 60, 232 (1914).

⁴ LEITES, S.: Über die Beziehungen zwischen reticuloendothelialeem Stoffwechselapparat, Fett- und Lipoidstoffwechsel. (Vorläufige Mitt.) Zbl. Path. 38, Nr 6, 337 (1926) — vgl. auch Biochem. Z. Zitiert auf S. 1102.

genommen wird. Die soeben geäußerten Bedenken gegen die Methode der Cholesterinbestimmung im zu- und abströmenden Blute und die daraus gezogenen Schlußfolgerungen können wohl bei den Untersuchungen von LEITES nicht zur Geltung gebracht werden, weil er noch durch andere Untersuchungen seine Analysen stützt. Wenn er den Versuchstieren die Milz herausnimmt und zugleich den reticuloendothelialen Apparat mit Kollargol und Tusche „blockiert“ — wobei man allerdings die von seiten der Pathologen nachgewiesene Unvollkommenheit der Blockade berücksichtigen muß, — kann er bei Belastung des Tieres mit Cholesterin und Neutralfett im peripheren Blute eine Cholesterinzunahme feststellen, die um 100–200% größer ist als bei den Kontrolltieren. Es liegt natürlich der Schluß nahe, daß die Milz und das reticuloendotheliale System Cholesterin aus dem Blute herausnehmen, nur muß man berücksichtigen, daß Zufuhr gleicher Mengen von Cholesterin bei verschiedenen Tieren in der Regel an sich verschieden große Schwankungen im Cholesterinspiegel bewirken. Außer der Milz entnehmen nach LEITES noch die Nebennieren, das subcutane „Bindegewebe“ (soll wohl heißen Fettgewebe) und vielleicht auch das Knochenmark dem Blute Cholesterin. Das sind alles Gewebe und Organe, die ja auch dem Morphologen als Cholesterinspeicher bekannt sind. Mit dieser Speicherung ist aber die Rolle der Milz im Cholesterinstoffwechsel nicht erschöpft. Aus der Beobachtung, daß bei normalen Tieren nach Einführung von Cholesterin und Olivenöl eine bedeutendere Zunahme an Neutralfett eintritt als nach Olivenölfütterung allein, dieser Unterschied aber bei splenektomierten Tieren nicht vorhanden ist, zieht LEITES den Schluß, daß das Cholesterin in der Milz gespeichert und aus den hierbei entstehenden Fettsäuren Neutralfett gebildet werde. Auf der anderen Seite schreibt er der Leber eine cholesterinbildende Fähigkeit zu.

Andere Autoren (NIETZMER, RAIMOND¹) sehen in der Lunge ein Organ mit cholesterolytischer Funktion.

Als weitere Gründe eines oxydativen Abbaus werden Beobachtungen über Cholesterinabnahme des Blutes ohne gleichzeitige Vermehrung des Gallencholesterins angeführt. BEUMER, der bei einem cholesteringespeicherten Kaninchen nach Traubenzuckerinjektion einen akuten Cholesterinsturz im Serum ohne Vermehrung des Gallencholesterins beobachten konnte, weist darauf hin, daß derartige Erscheinungen auch damit erklärt werden könnten, daß die Aufnahmefähigkeit der Reticuloendothelien oder auch der Bindungszustand oder die Resorbierbarkeit des Serumcholesterins verändert sein könnten.

All die für die Möglichkeit eines weitgehenden oxydativen Abbaues des Cholesterins angeführten Gründe können einer Kritik nicht standhalten. Gegen die Annahme eines oxydativen Abbaues des Cholesterins wendet sich vor allem BEUMER². Er weist darauf hin, daß der Cholesteringehalt von Hühnereiern vor der Bebrütung mit dem des zum Ausschlüpfen bereiten Hühnchens übereinstimmt, daß also während der Bebrütung kein Cholesterinabbau stattgefunden haben kann. An hungernden, neugeborenen Hunden, die 15–20 Tage nur mit Ringerlösung ernährt wurden, konnte er feststellen, daß trotz Verlustes des Gesamtfettes und Einbuße bis zu ein Drittel des Körpergewichtes der Gesamtcholesteringehalt der Hungertiere (einschließlich des während der Versuchsdauer entleerten Kotes) fast genau mit dem Gesamtcholesterin der unmittelbar nach der Geburt getöteten Kontrolltiere übereinstimmt. Wenn auch HUECK die Beweiskraft dieser Versuche durch den Hinweis der geringeren Gallensäurenbildung beim Hungertier — worauf übrigens BEUMER selbst aufmerksam macht — einschränkt und sagt, daß „kein Cholesterin abgebaut wird, wenn keine Gallensäuren gebildet werden“,

¹ NIETZMER, RAIMOND: Zitiert nach BEUMER S. 1114.

² BEUMER: Zitiert auf S. 1114.

so muß man andererseits BEUMER wohl recht geben, wenn er die Meinung vertritt, daß von einer Zerstörung des Cholesterins in größerem Umfange keine Rede sein kann.

Hierfür sprechen auch die chemischen Untersuchungen. Im intermediären Stoffwechsel ist außer dem von LIFSCHÜTZ nachgewiesenen Oxycholesterin kein Abwandlungsprodukt des Cholesterins gefunden worden (THANNHAUSER), auch ist es wohl wenig wahrscheinlich, daß die Gesamtheit der Gallensäuren aus Cholesterin gebildet wird. THANNHAUSER gibt für die Gallensäuren 3 Möglichkeiten der Entstehung an, entweder aus resorbiertem Koprosterin, oder aus Cholesterin, oder durch Synthese im intermediären Stoffwechsel. Er nimmt an, daß die Gallensäuren nicht Endprodukte des intermediären Cholesterinstoffwechsels seien, sondern ein physiologisches Sekret der Leber, welches unabhängig vom exogenen und endogenen Angebot je nach Bedarf aus dem Cholesterin gebildet werde. Er konnte zusammen mit ENDERLEN und JENKE¹ bei intravenöser Zufuhr von Cholesterin keinen Erfolg auf Gallensäureausscheidung sehen. Der größte Teil des injizierten kolloidalen Cholesterins bleibt nach diesen Autoren im Körper und wird nicht zu Gallensäuren oder veränderten Sterinen abgebaut.

Daß aber Oxydationsvorgänge für den Cholesterinstoffwechsel nicht gleichgültig sind, darauf weist HUECK mit Nachdruck hin. HUECK und WACKER² äußerten den Gedanken eines Zusammenhanges zwischen Cholesterinanreicherung und Oxydationshemmung, nur braucht nach HUECK dieser Zusammenhang nicht darin gesucht zu werden, daß eine Cholesterinanreicherung durch Behinderung seines oxydativen Abbaues zustande käme, sondern durch Störung der bereits erwähnten Reaktionsmöglichkeiten zwischen Fett, Lecithin und Cholesterin. Eine Oxydationshemmung am Fette bzw. den Fettsäuren muß sich auch auf das Cholesterin auswirken. Mangelt es z. B. an einer Fettsäureoxydation, dann müssen besonders reichlich Cholesterinester entstehen, wird das Fett überhaupt nicht gespalten, dann müßten sich alle Fettstoffe anhäufen usw. Diese theoretischen Überlegungen von HUECK gestatten tatsächlich, die verschiedenen Arten der Verfettungen auf diese Weise zu erklären. Als Beleg für die Bedeutung der Oxydationshemmung für eine Cholesterinanreicherung führt HUECK die von BORNSTEIN und HOLM nachgewiesene Erniedrigung des Gaswechsels nach Nebennierenexstirpation an, welche ja gleichzeitig mit einer Hypercholesterinämie einhergeht, ferner die Beobachtungen von LAWAZCEK und HOTTA unter EMBDEN, daß bei beriberiartigen Erkrankungen von Tauben eine Steigerung des Blutcholesteringehaltes zu beobachten ist, Beriberi aber mit einer Atmungsbehinderung einhergehe.

Läßt sich auf diese Weise manche Form von Hypercholesterinämie erklären, so ist es schwer, für jene Fälle, in denen es zu einer Verminderung des Cholesteringehaltes des Blutes kommt, eine Deutung zu finden, wenn man nicht eine Zerstörung des Cholesterins im intermediären Stoffwechsel annehmen will. LEUPOLD erklärt die Senkung des Blutcholesterinspiegels, die er unter Einwirkung von Bakterientoxinen, bei Fütterung von Thyreoidin und Zufuhr von Phosphatiden vorübergehend eintreten sah, mit einer Bindung, die das Cholesterin eingehe, wobei es selbst zerstört würde. HUECK weist darauf hin, daß dies eine Erklärungsmöglichkeit sei, aber durch sonstige Befunde bisher nicht gestützt werden könne.

Der Annahme eines oxydativen Abbaues des Cholesterins stehen Befunde gegenüber — negative Cholesterinbilanz, Cholesterinspeicherung im Blut und

¹ ENDERLEN, E., S. J. THANNHAUSER u. M. JENKE: Über die Herkunft der Gallensäuren. Der Aufbau des hydroaromatischen Steringerüsts der Gallensäuren eine zwangsläufige biologische Synthese. *Klin. Wochr.* 5, 2340 (1926).

² HUECK u. WACKER: Zitiert auf S. 1106.

den Organen --, welche darauf hinweisen, daß die Zerstörung des Cholesterins im intermediären Stoffwechsel keine große Rolle spielen kann. Es kommt deshalb HUECK auch zu dem Schluß, daß eine oxydative Zerstörung des Cholesterins wohl möglich sei, daß aber das Cholesterin „zu einem bedeutenden Teil als Endprodukt im Stoffwechsel“ angesehen werden müsse.

IV. Die Ausscheidung des Cholesterins.

Da wir nach unseren heutigen Kenntnissen annehmen müssen, daß eine Verarbeitung des Cholesterins im intermediären Stoffwechsel, die als Endprodukt schließlich Kohlensäure und Wasser liefern müßte, nur von untergeordneter Bedeutung ist, so muß das dem Körper ständig durch die Nahrung zufließende, durch Synthese im Organismus hergestellte und durch Rückresorption aus dem Darm wiedergewonnene Cholesterin auf andere Weise wieder entfernt werden, um eine Cholesterinstauung zu verhüten. Die ziemlich beträchtlichen Mengen von Cholesterin, die der Körper aus den verschiedenen Quellen schöpfen kann, vermag er nur durch dauernde Ausscheidung auf einer im ganzen sich ziemlich gleichbleibenden Höhe zu erhalten. In der Art, wie er es versteht, die Menge des ausgeschiedenen Cholesterins der Höhe des Angebotes anzugleichen, liegt ein großartiger Regulationsmechanismus, welcher den Körper vor einer Überlastung schützt. Während die meisten anderen hochmolekularen Körper abgebaut und als Spalt- und Endprodukte ausgeschieden werden, ist das beim Cholesterin nicht der Fall. Es tritt unverändert als freies oder gebundenes Cholesterin aus dem Körper aus. Es treibt der Organismus eine gewisse Verschwendung, wohl ein Zeichen dafür, daß für die Erfüllung der zu leistenden Aufgaben genügend Cholesterin zur Verfügung steht, weiterhin aber ganz besonders damit zu erklären, daß das Cholesterin nicht dem Energiestoffwechsel dient, also keine Verbrennungswärme zu liefern braucht, sondern seine Funktion auf anderen Gebieten liegt. Da aber das Cholesterin bei Erfüllung seiner Aufgaben nicht verbraucht wird, seine physikalischen und chemischen Bindungen, die es eingeht, zweifellos auch leicht zu lösen sind, und damit das Cholesterin zu neuer Verwendung wieder freigemacht werden kann, ist es schwer verständlich, daß dieser hochwertige Körper unverbraucht entfernt und durch neu aufgenommenes oder im Organismus neu gebildetes Cholesterin ersetzt wird. Dies deutet doch darauf hin, daß noch wichtige Fragen ungelöst sind.

Wenn auch Cholesterin durch alle Drüsen, die Sekrete oder Exkrete liefern, ausgeschieden werden kann, und man in normalem Speichel, Schleim und, wie von manchen Autoren behauptet wird, auch Urin Spuren von Cholesterin nachweisen kann, so spielt dieser Modus der Ausscheidung unter physiologischen Bedingungen praktisch gar keine Rolle gegenüber der

a) Ausscheidung des Cholesterins durch die Leber. ASCHOFF und seine Schüler, vor allem BACMEISTER wiesen nach, daß das Cholesterin vor allem durch die Galle den Körper verläßt. Es kann als gesichert betrachtet werden, daß die Leber das Ausscheidungsorgan ist. Erst neuerdings hat ASCHOFF durch TORINOUMI¹ nochmals die Frage prüfen lassen, ob die Annahme von NAUNYN und LICHTWITZ, daß das Cholesterin durch die Epithelien der Gallenblase sezerniert würde, zu Recht bestehe. TORINOUMI konnte an unterbundenen Gallenblasen keine Zeichen einer Zunahme, eher einer geringen Abnahme des Cholesteringehaltes der Galle feststellen. Nur bei entzündlicher

¹ TORINOUMI, K.: Woher stammt das Cholesterin der Gallensteine? Beitr. path. Anat. 72, 456 (1924).

Reizung der Gallenblasenschleimhaut kommt es zu einer Vermehrung des Gallencholesterins. Hierfür ist aber nicht eine Sekretion, sondern eine Exsudation verantwortlich zu machen.

Bei Menschen wird das Cholesterin vornehmlich als freies ausgeschieden. Da das Blut fast doppelt soviel Estercholesterin als freies enthält, muß die Leber viel Cholesterinester spalten können. Esterspaltende Fermente sind von J. H. SCHULTZ¹ in der Pferdeleber nachgewiesen worden. HUECK erkennt an, daß eine Beimengung von Cholesterinestern aus der Wand der Gallenwege möglich sei, betont aber, daß, obwohl von PEIRCE und MCNEE in der menschlichen Galle in einzelnen Fällen Cholesterinester nachgewiesen wurden, die Ausscheidung in der Hauptsache als freies Cholesterin erfolgt. Die Herkunft des Cholesterins aus den Gallenblasen- und Gallengangsepithelien, die ja von NAUNYN als die hauptsächlichste Quelle des Gallencholesterins angesprochen wurde, kann zweifellos unter pathologischen Bedingungen, wenn es namentlich bei entzündlichen Erkrankungen der Gallenwege zu einer stärkeren Abschilferung dieser Zellen kommt, eine Vermehrung des Gallencholesterins herbeiführen, würde aber niemals ausreichen, um die Gesamtmenge des in der Galle nachweisbaren Cholesterins erklären zu können. HUECK berechnet unter der Annahme, daß täglich im Mittel 500 ccm Galle ausgeschieden werden, die gesamte Cholesterinausscheidung auf 0,05—0,25 pro die. Lassen sich auch bei der Unsicherheit unserer Kenntnisse über die Mengen der täglichen Gallenausscheidung nicht genaue Werte der täglichen Cholesterinmengen der Galle angeben, so kommt HUECK doch zu dem Schluß, daß die „gesamte Menge des im Darmkanal zur Resorption gelangten Nahrungscholesterins mit der Galle wieder ausgeschieden werden kann“. Diese Fähigkeit der Leber ist von grundsätzlicher Bedeutung für die Regulierung des gesamten Cholesterinstoffwechsels. Es braucht darnach wohl kaum über die Ansicht von CHALATOW, daß die Ausscheidung des Cholesterins durch die Galle „keine wesentliche Rolle im Prozeß der Regulierung des Cholesteringehaltes im Blute spiele“, diskutiert zu werden, zumal CHALATOW von der heute eines Beweises noch entbehrenden Meinung ausgeht, daß das Cholesterin im intermediären Stoffwechsel weitgehend abgebaut werde.

Der Gehalt der Galle an Cholesterin ist, wie BACMEISTER an Gallenblasenfistelhunden nachweisen konnte, abhängig vom Cholesteringehalte des Blutes. Auch ROTHSCILD konnte experimentell einen Parallelismus zwischen Blut- und Gallencholesterin feststellen. Jedoch besteht wohl kaum eine absolute Gesetzmäßigkeit, sondern man kann nur sagen, daß der Gehalt des Blutes an Cholesterin ein Faktor unter noch anderen ist, der bestimmend für die Mengen des Gallencholesterins ist. Schon der Hinweis von BACMEISTER und HAVERS², daß bei eiweißreicher Kost die Galle reich, bei kohlehydratreicher arm an Cholesterin sei, läßt noch andere Deutungen für die Cholesterinwerte der Galle zu. Ganz besonders aber zeigen die sehr beachtlichen Untersuchungen von BACMEISTER und HAVERS über den Einfluß der Gravidität auf den Cholesteringehalt des Blutes und der Galle, daß wir die Ausscheidung des Cholesterins durch die Galle nicht einfach als eine Frage der Zu- und Abfuhr betrachten dürfen, sondern daß Kräfte zwischen Blut und Galle geschaltet sind, welche auf die Cholesterinausscheidung hemmend einwirken können. BACMEISTER und HAVERS konnten bei einer Gallenblasenfistelhündin Ende der 7. Woche der Gravidität bei steigendem Blutcholesterin eine verminderte Ausscheidung durch die Galle beobachten, welche auch

¹ SCHULTZ, J. H.: Untersuchungen betreffend das Vorkommen eines cholesterinspalten-den Fermentes in Blut und Leber. *Biochem. Z.* **42**, 255 (1912).

² BACMEISTER u. HAVERS: Zur Physiologie und Pathologie des Cholesterinstoffwechsels. *Dtsch. med. Wschr.* **1914**, Nr 8, 385.

nicht durch die Nahrung beeinflußt werden konnte und bis zum Ende der Gravidität anhielt. Nach dem Wurf wurde die Milchsekretion durch Entfernung der Jungen verhindert und ein starker über 1 Woche anhaltender Anstieg des Cholesterins in der Galle bei sinkendem Blutcholesterin festgestellt. Auch an Leichengallen konnte McNEE¹ bei Frauen, die abortiert hatten, sehr hohe Cholesterinwerte ermitteln.

So einfach an sich die Vorstellung ist, daß das Cholesterin durch die Leber mit der Galle ausgeschieden wird, so schwierig ist auf der anderen Seite die Erklärung aller jener Erscheinungen, bei denen wie in den Beobachtungen von BACMEISTER und HAVERS die Menge des Blut- und Gallencholesterins nicht im gleichen Verhältnisse zueinander stehen. NATHAN² fand unter STEPP an Leichen-, Fistel-, Choledochusgallen ganz schwankende Werte, die keine Gesetzmäßigkeiten auch nicht in Beziehung zum Blutcholesteringehalte erkennen ließen. ARNDT wendet allerdings ein, daß Cholesterinbestimmungen von Gallen, die aus irgendwelchen pathologisch veränderten Gallenblasen stammen, nicht verwertbar seien. Auch bestehen, wie wir bereits besprochen haben, keine Gesetzmäßigkeiten bei mechanischem Ikterus. Ich habe bereits die Beobachtungen von STEPP erwähnt von Fällen, bei denen trotz bestehen bleibenden Ikterus ein Rückgang des Blutcholesterins auf normale Werte eintrat. STEPP sucht die Erklärung darin, daß bei völligem Gallenabschluß die Bedingungen für die Resorption des Cholesterins verschlechtert würden, ferner daß die bei längerem Ikterus eintretende Kachexie zu einer Cholesterinverarmung des Blutes führe. Auch der Versuch, Hypercholesterinämien mit einer Insuffizienz der Leberzellen zu erklären (WICHERT und RUSSJAJEWA-OPARINA³), scheitert daran, daß es Fälle von Leberzellschädigungen ohne Hypercholesterinämie gibt. Das ist ein Hinweis darauf, daß der Körper noch andere Möglichkeiten besitzt, um den Cholesteringehalt des Blutes regulieren zu können.

Das geht auch aus Untersuchungen von ARNDT hervor, der an Hunden experimentierte. Er konnte einen unverkennbaren Einfluß des mit der Nahrung zugeführten Cholesterins auf die Größe der Cholesterinausscheidung durch die Galle feststellen, aber die Menge des mehr ausgeschiedenen Cholesterins steht in gar keinem Verhältnis zu der mehr zugeführten alimentären Cholesterinmenge. Es müssen also noch andere Abflußwege vorhanden sein.

HUECK sieht die bei langdauernder Behinderung des Gallenabflusses auftretenden Hypercholesterinämien nicht als rein mechanisch, sondern als vielmehr durch eine Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit der Ausscheidung bedingt an. Es hat schon LANDAU darauf hingewiesen, daß die Ausscheidung des Cholesterins mit großer Geschwindigkeit vor sich gehen müsse, da der gesamte Cholesteringehalt der Leber keinen großen Schwankungen unterworfen ist. Aber auch mit dieser Annahme kann man nicht die Fälle erklären, bei denen trotz Ikterus und Schädigung der Leber normale Cholesterinwerte im Blute gefunden werden.

Nach allem, was wir heute wissen, muß die Leber als das hauptsächlichste Ausscheidungsorgan für Cholesterin angesprochen werden. Ein Teil des mit der Galle ausgeschiedenen Cholesterins wird wohl wieder rückresorbiert, ein Teil im Darm durch Faulnisbakterien in Koprosterin (Dihydrocholesterin) verwandelt.

¹ McNEE: Zur Frage des Cholesteringehalts der Galle während der Schwangerschaft. Dtsch. med. Wschr. **1913**, Nr 21, 994.

² NATHAN, M.: Untersuchungen über den Cholesteringehalt menschlicher Gallen. Virchows Arch. **228**, 51 (1920).

³ WICHERT, M. u. A. RUSSJAJEWA-OPARINA: Klinische Beobachtungen bei Cholesterinämie und Bilirubinämie. Z. klin. Med. **101**, 185 (1925). — ARNDT: Zitiert auf S. 1103.

Daß ein Unterschied zwischen Herbi- und Carnivoren besteht, ist bereits erwähnt. Die Annahme, daß die Leber der Pflanzenfresser ein dichtes Filter Cholesterin gegenüber sei, ist nicht bewiesen. HUECK erklärt die Retention des Cholesterins im Blute der Herbivoren mit einer Trägheit der Ausscheidung. Wenn auch die Berechnung von HUECK ergeben hat, daß theoretisch die gesamte Menge des Nahrungscholesterins durch die Leber ausgeschieden werden kann, so stehen dieser Annahme Untersuchungen gegenüber, welche die Menge des mit der Galle ausgeschiedenen Cholesterins im Verhältnis zu der alimentären Quote als außerordentlich gering erscheinen lassen. Die frühere Annahme, daß die Leber das einzige Ausscheidungsorgan für Cholesterin sei, ist heute nicht mehr haltbar. Als das Organ, welches nächst der Leber die Hauptarbeit in der Cholesterinausscheidung leistet, kommt die Haut in Betracht.

b) Ausscheidung durch die Haut. In erster Linie hat M. B. SCHMIDT¹ die Aufmerksamkeit auf die cholesterinausscheidende Funktion der Haut gelenkt. Er ließ durch ABRAHAMSEN² die Haut systematisch daraufhin untersuchen. In den Talgdrüsen konnte er fast regelmäßig, namentlich bei Kindern Cholesterinester in sehr großen Mengen nachweisen, die höchsten Grade gewöhnlich bei ganz jungen Kindern. Die Cholesterinester in den Talgdrüsen stehen ihrer Menge nach in Beziehung zu den im subcutanen Fettgewebe vorkommenden Mengen. Bei Erwachsenen fand M. B. SCHMIDT den Gehalt der Haut an anisotroper Substanz geringer als bei Kindern. Daß er vom allgemeinen Cholesterinstoffwechsel abhängig ist, geht aus der Feststellung hervor, daß bei Zuständen, die erfahrungsgemäß mit Hypercholesterinämien einhergehen, sehr reichlich, bei solchen, die in der Regel bei längerem Verlauf eine Lipoidverarmung bedingen, gar keine Cholesterinester in der Haut vorhanden sind. Auf Grund dieser Beobachtungen muß man der Haut eine wichtige Rolle als Ausscheidungs- und damit wohl auch als Regulationsorgan für das Körpercholesterin zusprechen.

Hierfür hat M. B. SCHMIDT auch den experimentellen Beweis erbracht. Er konnte an Mäusen, die er mit in Öl gelöstem Cholesterin fütterte, eine zuweilen so reichliche Cholesterinausscheidung durch die Talgdrüsen beobachten, daß das Fell der Tiere in der Sonne glitzerte.

Auch WALTER³, der die Hautdrüsen einschließlich der HARDERSchen-, MEIBOMSchen-, Anal- und Präputialdrüsen an Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten untersuchte, konnte namentlich bei ersteren beiden eine Cholesterinsekretion feststellen, welche seiner Meinung nach nicht ohne Einfluß auf den Gesamtumsatz des Cholesterins dieser Tiere ist, zumal ja bei den Pflanzenfressern die Leber als Ausscheidungsorgan eine geringere Rolle spielt als bei den Fleischfressern.

HUECK berechnet die tägliche Cholesterinausscheidung durch die Haut auf 0,108—0,216 g. Es würde demnach die Cholesterinausscheidung durch die Haut allein annähernd schon die Gesamtmenge an Cholesterin, welche ein Erwachsener bei gemischter Nahrung aufnimmt, ausmachen. Das Defizit an Cholesterin, welches ja schon durch die Darmausscheidung gegeben ist, würde also noch beträchtlich gesteigert werden. Wieder ein Hinweis darauf, daß ein großer Teil des Cholesterins, das den Körper verläßt, nicht aus exogenem Cholesterin bestehen kann.

c) Die Nieren kommen als Ausscheidungsorgan bei Gesunden nicht in Frage. BEUMER hat allerdings im normalen Harn Spuren von Cholesterin nachweisen können. Bei Nierenerkrankungen, namentlich den sog. Lipoidnephrosen kann man

¹ SCHMIDT, M. B.: Zitiert auf S. 1112.

² ABRAHAMSEN, A.: Über das Auftreten von Cholesterinen im Fettgewebe der Haut und im Sekret ihrer Talgdrüsen. Inaug.-Dissert. Würzburg 1922.

³ WALTER, A.: Über die Hautdrüsen mit Lipoidsekretion bei Nagern. Beitr. path. Anat. 73, 142 (1924).

im Urin mikroskopisch Cholesterinester und auch quantitativ unter Umständen recht beträchtliche Mengen Cholesterin nachweisen. Gross¹ hält das Vorkommen von Cholesterinestern im Urin für pathognomonisch für Lipoidnephrosen. M. B. SCHMIDT² fand in einem Falle von akuter gelber Leberatrophie mit gleichzeitiger starker Verfettung der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen ziemlich beträchtliche Mengen Cholesterin im Urin. Er vertritt die Auffassung, daß die Schädigung der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen Ursache für ihre Durchlässigkeit für Cholesterin sei. TIETZ³ untersuchte auf Veranlassung von M. B. SCHMIDT systematisch den Urin und die Nieren bei den verschiedensten Nierenaffektionen und konnte die ursprünglich von M. B. SCHMIDT geäußerte Meinung nur erhärten. Es ist schon seit langem bekannt, vor allem verdanken wir dies den Arbeiten von LÖHLEIN, daß in den Nieren Cholesterinester sowohl in den Epithelien als auch im Zwischengewebe abgelagert werden können. Nicht jede Lipoidinfiltration aber führt zu einer Cholesterinurie, sondern Schädigung der Epithelien ist hierfür Voraussetzung, welche durch ihren Zerfall die Cholesterinurie noch verstärken können. Unter physiologischen Bedingungen ist aber die Ausscheidung durch die Nieren ohne Bedeutung. Das gleiche gilt für andere Organe, besonders die Lunge.

Unsere heutigen Kenntnisse über die Ausscheidung des Cholesterins ergeben als wichtigstes Resultat zweierlei: 1. das Cholesterin wird unverändert ausgeschieden, wir kennen keine Ausscheidungsprodukte, die etwa als Abbaustoffe des Cholesterins in Frage kämen; 2. die Ausscheidungsquote übersteigt die des mit der Nahrung aufgenommenen Cholesterins. Es muß also der Körper mindestens einen Teil seines endogenen Cholesterins nach außen abgeben. Wie groß diese Quote ist, wissen wir nicht, aber ebensowenig können wir sagen, wieviel von dem Nahrungscholesterin in der Gesamtmasse des ausgeschiedenen Cholesterins steckt, ebensowenig, ob das Nahrungscholesterin, nachdem es den Kreislauf passiert hat, wieder ausgeschieden wird oder ob es nicht vielmehr vorher in die Gewebe und Zellen gelangt. Es ist das eine der grundlegenden Fragen des Cholesterinstoffwechsels, über die wir auf Grund unserer Kenntnisse von der Aufnahme, Synthese und Ausscheidung des Cholesterins nichts auszusagen vermögen. Zwischen Blut und Ausscheidungswegen sind die Gewebe und Organe eingeschaltet. Die Untersuchungen über das Cholesterin der Organe, ihren Stoffwechsel, ihre Beziehungen zum Blutcholesterin werden Rückschlüsse erlauben, die uns in dieser Frage weiter bringen können.

B. Das Organcholesterin.

Cholesterin kommt in allen Zellen vor und ist ein lebenswichtiger Bestandteil derselben. Nicht alles Cholesterin läßt sich morphologisch nachweisen, sondern nur das in Krystallen oder Tropfen auftretende. Es kann das Cholesterin chemisch oder physikalisch unter den verschiedensten Formen vorkommen, als freies Cholesterin in Krystallen oder kolloidal an Eiweiß gebunden, als Cholesterinester vor allem der Ölsäuren, ferner in Gemeinschaft mit anderen Lipiden, hauptsächlich Neutralfetten und Phosphatiden. Es bedürfen die einzelnen Lipide einander, um sich gegenseitig lösen zu können. Man sieht deshalb die Lipide niemals allein auftreten, sondern immer in Gemeinschaft und in bestimmten Mengen-

¹ Gross, O.: Zum Cholesterinstoffwechsel. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1921**, 243.

² Schmidt, M. B.: Über die Stoffwechselvorgänge bei akuter gelber Leberatrophie. Beitr. path. Anat. **69**, 222 (1921).

³ Tietz, L.: Über das Verhalten des Cholesterins im Blut und in den Nieren sowie über die pathologisch-anatomischen Veränderungen derselben bei Cholesterinurie. Frankf. Z. Path. **27**, 353 (1922).

verhältnissen. Wenn wir heute trotzdem von einer Glycerinester-, Cholesterinester- und Lipoidverfettung sprechen, so sind wir uns der etwas gewaltsamen Schematisierung bewußt. Denn wir sind gar nicht in der Lage, die einzelnen Lipide im Gewebe scharf voneinander zu trennen, weil unsere histochemischen Methoden dazu nicht ausreichen. VERSÉ spricht, um dem Rechnung zu tragen, von Gemischverfettungen mit Vorherrschen der Glycerinester, der Cholesterinester, der Lipide im engeren Sinne oder auch von Komplexsteatosen, vorwiegend lipösen, cholesterinösen, lipoidösen Charakters. Wenn wir heute in der Lage sind, die chemische Natur der Lipide im Gewebe wenigstens einigermaßen festzustellen, so verdanken wir das nächst KAISERLING ASCHOFF und seinem Schüler KAWAMURA, welche durch Vergleich der physikalischen, chemischen und färbereischen Eigenschaften der in den Zellen vorkommenden Lipide mit den entsprechenden chemisch reinen Substanzen Ordnung in die zunächst unentwirrbar erscheinenden Verhältnisse gebracht haben.

Der histologische Nachweis des Cholesterins gründet sich auf seine physikalischen und chemischen Eigenschaften. Die Cholesterintafeln mit den charakteristischen abgebrochenen Ecken, wie man sie auch bei der chemischen Reindarstellung durch Umkrystallisierung in Alkohol erhält, erkennt man ohne weiteres. Die Cholesterinester erscheinen als Tröpfchen in den Zellen, welche durch Formolfixierung in Krystalle übergeführt werden. Sie gehören nach ASCHOFF zu den enantiotropen Körpern, d. h. sie durchlaufen beim Schmelzen sowie beim Abkühlen eine krystallinische flüssige Phase. Es lassen sich die Krystalle beim Erwärmen in doppelbrechende Tropfen überführen, welche bei weiterem Erwärmen ihre Doppelbrechung verlieren, um sie beim Abkühlen wieder zu erhalten. Charakteristisch ist das schwarze Achsenkreuz im polarisierten Lichte.

Außer dem physikalischen Nachweise stehen noch histochemische Reaktionen zur Verfügung, deren Leistungsfähigkeit für die Differenzierung der einzelnen Lipide man lange Zeit überschätzt hat. Ich gehe hier nicht auf die Methodik des Lipoidnachweises ein.

Wir müssen in den Organen zwischen dem freien, morphologisch nicht nachweisbaren, den Zellen aber als regelmäßiger Bestandteil zugehörigen Cholesterin und den Cholesterinestern unterscheiden. Während wir von den Cholesterinestern wissen, daß ihre Menge in den Zellen anscheinend in gewissen Beziehungen zu den im Blute kreisenden Cholesterinmengen stehen können, scheint dies bei dem ungebundenen Cholesterin nicht der Fall zu sein.

Das morphologisch sichtbare Cholesterin wird nun im Protoplasma der Zellen in Esterform abgelagert. Nicht alle Zellen enthalten sichtbare Cholesterinester, sondern physiologisch findet man sie nur in der Nebennierenrinde, in den Luteinzellen und den Zwischenzellen des Hodens. Im letzteren kommen sie allerdings als doppelbrechende Tropfen nur vor, wenn ihre Konzentration in den anderen Lipoiden, mit denen sie immer vergesellschaftet sind, eine gewisse Grenze überschreitet. Cholesterinester in den Epithelkörperchen, der Schilddrüse und Hypophyse werden zwar gelegentlich gefunden, ihr Auftreten ist aber nicht gesetzmäßig im Gegensatz zu den Lipoiden im engeren Sinne (Phosphatide), die physiologisch in ihnen vorkommen (ARNDT¹).

Der Cholesteringehalt der verschiedenen Organe ist sehr verschieden. Wir müssen zwischen Organen, die ihr Cholesterin ziemlich unverändert festhalten, und solchen, deren Cholesterinmengen großen Schwankungen unterworfen sind, unterscheiden. Beim Menschen kann man solche Schwankungen nach oben und unten unter pathologischen Bedingungen beobachten, bei Tieren hat man durch

¹ ARNDT, H. J.: Über die morphologisch nachweisbaren Lipide in Epithelkörperchen und Schilddrüse des Menschen. Beitr. path. Anat. 72, 507 (1924).

Verfütterung von Cholesterin Anreicherung oder durch andersartige Eingriffe (Ermüdung, Infektionen, Vergiftung) Verarmung an Cholesterin in den Organen erzeugen können. Es gelingt dies aber auch nur in den Organen, welche auch beim Menschen wechselnden Cholesteringehalt zeigen. Diejenigen Organe, die ihren Bestand an Cholesterin festzuhalten vermögen, die auf der einen Seite selbst bei Angebot größerer Mengen von Cholesterin keine nennenswerten Erhöhungen erfahren, auf der anderen Seite aber auch nicht an Cholesterin verarmen, nehmen wohl nur passiv am allgemeinen Stoffwechsel teil, indem sie aus ihm das für ihre Funktion notwendige Cholesterin bzw. die zur Synthese notwendigen Bausteine beziehen. Hieran werden sie selbst bei jenen Zuständen, die in anderen Organen eine Verarmung herbeiführen, kaum Mangel leiden. Die Organe, welche schwankende Cholesterinmengen aufweisen, sind aktiv am Cholesterinstoffwechsel beteiligt und zwar hauptsächlich als Speicherorgane, aus denen vor allem das Blut bei Bedarf Cholesterin beziehen kann. Es ist selbstverständlich, daß größere Schwankungen nur unter pathologischen oder abnormen Ernährungsbedingungen beobachtet werden können, bei ungestörtem Ablauf des Cholesterinstoffwechsels ist auch in den Speicherorganen die Cholesterinmenge eine ziemlich konstante. Für alle diese Betrachtungen spielen selbstverständlich die rein örtlich durch Entzündungen, Zellzerfall, Flüssigkeitsstauung usw. bedingten Cholesterinablagerungen keine Rolle.

Organe mit ziemlich unverändertem Cholesteringehalt sind die Muskulatur und das zentrale Nervensystem, gerade diejenigen, welche sehr lipoid- und damit sehr cholesterinreich sind. Es sind das auch diejenigen, in denen wir nicht die Möglichkeit des morphologischen Nachweises des Cholesterins haben. Es liegt das an der besonderen physikalisch-chemischen Beschaffenheit der feinen Emulsion. In den Markscheiden der Nerven, die ja in erster Linie Träger der Lipoiden sind, findet sich ein Gemenge der verschiedensten Lipoiden anscheinend in einem kolloidalen Zustande, welcher durch Stoffwechselprodukte, Gifte oder Substanzen, die eine Lipoid- bzw. Cholesterinverarmung in der Regel hervorrufen, nur wenig angreifbar ist. Allerdings kommt es zu Veränderungen der chemischen Zusammensetzung unter der Einwirkung von Giften, die aber nicht derart sind, daß man sie morphologisch nachweisen könnte. So haben neuerdings TSCHERKES und GORODISCHY¹ an Kaninchen eine Veränderung der chemischen Zusammensetzung der Großhirnrinde nachgewiesen, wenn sie längere Zeit mit Chloroform, Äther oder Chloralhydrat narkotisiert wurden. Es sind aber weniger die absoluten Mengen als vielmehr das Verhältnis der einzelnen Lipoiden zueinander, die verschoben werden. Sie fanden die Menge der ungesättigten Phosphatide herabgesetzt, die Lipoiden des alkoholischen Auszugs dagegen erhöht. Bei dem bekannten Antagonismus von Lecithin und Cholesterin kann natürlich eine Verschiebung des Mengenverhältnisses dieser beiden Körper eine große Bedeutung haben, wie überhaupt ganz besonders unter dem Gesichtspunkte der Funktion — ich erinnere nur an die roten Blutkörperchen — die absoluten Cholesterinwerte viel weniger bedeutungsvoll sind als ihr Verhältnis zu den übrigen Lipoiden. Wenn man daher in einem Organ, welches so reich an Lipoiden ist wie das Zentralnervensystem, eine Vermehrung oder Verminderung des Cholesterins findet, so läßt sich daraus für einen etwaigen Zusammenhang mit dem allgemeinen Cholesterinstoffwechsel nichts aussagen. Es kann ja eine Vermehrung bzw. Verarmung an Cholesterin lediglich auf einer Spaltung bzw. Oxydationshemmung der Neutralfette im Sinne HUECKs beruhen. Die Untersuchungen von TSCHERKES und GORODISCHY sprechen

¹ TSCHERKES, A. u. H. GORODISCHY: Über die Einwirkung einiger Narkotica auf die chemische Zusammensetzung der Großhirnrinde. *Biochem. Z.* **108**, 48 (1926).

dafür. Man kann daher auch über den Befund von BERBERICH und HOTTA¹, die bei beriberikranken Tauben nach Fütterung mit poliertem Reis eine Vermehrung des Cholesterins im Gehirn fanden, nichts aussagen, ob diese Vermehrung rein örtlich durch chemische Umsetzung der Lipoide oder unter dem Einfluß des allgemeinen Cholesterinstoffwechsels — der Cholesteringehalt des Blutes war in diesen Versuchen ungefähr verdoppelt — entstanden war. Bei der bereits erwähnten Bedeutung der Oxydationshemmung für eine Cholesterinvermehrung und die Neigung zur Acidose bei Verlangsamung der Zellatmung ist für den Befund einer Cholesterinvermehrung im Gehirn von Bedeutung, daß GRÄFF² bei Beriberitieren im Gehirn Säuerung nachgewiesen hat, die Oxydationshemmung und Reizerscheinungen auslöst.

Ähnlich liegen die Verhältnisse in der quergestreiften Muskulatur. Quantitativ läßt sich in ihr viel Cholesterin nachweisen, die histochemischen Methoden jedoch versagen. Auch sie zeigt bei beriberikranken Tauben eine Cholesterinvermehrung. EMBDEN und seine Mitarbeiter erörtern die Frage, ob die in diesen Versuchen beobachtete Cholesterinanreicherung nicht im Sinne einer antagonistischen Hemmung der Zellatmung aufgefaßt werden könnte.

Daß wir über die Beteiligung von Gehirn und Muskulatur am allgemeinen Cholesterinstoffwechsel noch nichts auszusagen vermögen, hat seinen Grund zum Teil darin, daß wir das Cholesterin in ihnen histochemisch nicht nachweisen können. Soweit wir bis jetzt unterrichtet sind, stehen andere Organe in unmittelbarer Beziehung zu dem im Blute kreisenden und dem mit der Nahrung aufgenommenen Cholesterin, indem sie entweder dieses aufsaugen und speichern oder aber auch abgeben können. Neben dem Darm, der als Resorptions- und Ausscheidungsorgan gewissermaßen am Anfang und Ende des im Organismus kreisenden Cholesterins steht, sind vor allem der reticuloendotheliale Stoffwechselapparat, die Leber, Nebennieren, bis zu einem gewissen Grade vielleicht auch die Keimdrüsen, das Fettgewebe in erster Linie am Cholesterinstoffwechsel beteiligt. Soweit Milz, Knochenmark und Lungen auch daran teilnehmen, tun sie es weniger mit ihrem Parenchym, sondern als Organe mit gut ausgebildeten Reticuloendothelien.

Um die funktionelle Bedeutung dieser Organe für den Cholesterinstoffwechsel zu klären, schlug man in erster Linie den Weg des Experimentes ein. Durch Verfütterung von Cholesterin führte man eine Anreicherung herbei, untersuchte die einzelnen Organe chemisch und histochemisch auf ihren Cholesteringehalt. Man schafft allerdings durch diese Versuche unphysiologische Verhältnisse für das betreffende Tier, weil es dabei zu einer Überfütterung mit Cholesterin kommt. Ebenso wichtige Aufklärung hat die Untersuchung menschlicher Organe ergeben sowohl auf ihren physiologischen Cholesteringehalt als auch ganz besonders auf Vermehrung oder Verarmung unter pathologischen Bedingungen. Das Versuchstier ist in erster Linie das Kaninchen. Dieses zeigt schon nach verhältnismäßig kurzer Dauer der Fütterung reichliche Cholesterinsteatose im Gegensatz zu den Fleischfressern und Omnivoren, bei denen es nur schwer und nur unter ganz bestimmten Bedingungen gelingt, eine Cholesterinsteatose herbeizuführen. Verfolgt man bei Kaninchen den Weg, den das Cholesterin nach seiner Aufnahme per os nimmt, so hat man die Möglichkeit, ihn ziemlich weitgehend im mikroskopischen Bilde festzuhalten.

Besonders lehrreich sind in dieser Hinsicht Versuche von ZINSERLING³, weil er nur nach einmaliger Cholesteringabe die Tiere untersuchte. Bei langdauernden

¹ BERBERICH, J. u. H. HOTTA: Cholesterinuntersuchungen an Tauben bei experimentellen beriberiartigen Erkrankungen. Beitr. path. Anat. **73**, 11 (1924).

² GRÄFF, S.: Zur Avitaminose der Taube. Münch. med. Wschr. **1925**, Nr 4, 122.

³ ZINSERLING, W.: Über die Anfangsstadien der experimentellen Cholesterinester-
verfettung. Beitr. path. Anat. **71**, 292 (1923).

Fütterungen werden durch die starke Cholesterinsteatose die Verhältnisse unübersichtlich.

Nach ZINSERLING sind für die Resorption des Cholesterins nach einmaliger Fütterung keine morphologischen Beweise zu erbringen, wenn die Tiere im Momente der Resorption getötet werden. Der Darm bietet makro- und mikroskopisch nur das Bild gewöhnlicher Fettresorption. Bei längerdauernder Fütterung sah er anisotrope Fette in den Deckepithelien des Dünndarms über den PEYERschen Haufen, in den Drüsenepithelien des Duodenums, der Appendix und den Sacculi. ZINSERLING ist geneigt, diesen Befund entweder als Erscheinung einer Ausscheidung oder als Infiltration von Elementen, die eine besondere Affinität zu den Cholesterinen haben, zu deuten. Auch WACKER und HUECK¹ denken an die Möglichkeit, daß der ganze Magendarmkanal als Ausscheidungsorgan in Frage kommen könne, da sie bei langdauernden Fütterungen hochgradige Ablagerung von Cholesterinestern in den bindegewebigen Zellen des Stromas der Schleimhaut und vereinzelt in den Epithelien sahen, und zwar im ganzen Magendarmkanal. Da keine sicheren Zeichen der Cholesterinresorption im Darmkanal morphologisch erhoben werden können, muß man wohl annehmen, daß der Durchtritt des Cholesterins rasch von statten geht.

Großes Interesse hat von jeher die Leber beansprucht. Ist sie doch das Organ, welches zuerst mit dem aus dem Darne aufgenommenen Cholesterin in Berührung kommt, soweit es unmittelbar via Pfortader ihr zugeleitet wird, und ist sie auf der anderen Seite neben der Haut das hauptsächlichste Ausscheidungsorgan. Obwohl sie also funktionell in inniger Beziehung zum Cholesterin steht, ergeben die quantitativen Analysen an sich keine allzu großen Schwankungen. Die in dem Schrifttum angegebenen Höchstwerte sind ungefähr doppelt so hoch als die niedrigsten Zahlen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß eine Cholesterinvermehrung in erster Linie nicht auf einer Infiltration der Leberzellen selbst, sondern vielmehr der KUPFFERSchen Sternzellen beruht. Es muß also, worauf HUECK besonderen Wert legt, die Reaktionsgeschwindigkeit der Leber in der Aufnahme und Ausscheidung des Cholesterins eine sehr große sein.

Viele Autoren haben sich mit dem Cholesterinstoffwechsel der Leber beschäftigt. Ich nenne nur WACKER und HUECK, LANDAU, ROTHSCHILD, WELTMANN und BLACH, von den russischen Autoren CHALATOW.

ZINSERLING konnte in seinen bereits erwähnten Versuchen in Übereinstimmung mit den anderen Autoren eine Infiltration der KUPFFERSchen Sternzellen mit anisotropen Substanzen finden. Das Nächstliegende ist natürlich, die KUPFFERSchen Sternzellen als Aufsaugorgane zu betrachten, welche das Cholesterin aus dem Blute herausnehmen, wozu sie ja als Elemente des reticuloendothelialen Systems besonders befähigt sind, und an die Leber weiterleiten. Es ist allerdings von ROTHSCHILD auch die Möglichkeit einer Ausscheidung durch die KUPFFERSchen Sternzellen diskutiert worden. Beweise sind weder für noch wider bis jetzt erbracht worden.

Die Angaben über das Verhalten der Leberzellen selbst bei der Cholesterinsteatose der Kaninchen gehen sehr weit auseinander und sind zum Teil widersprechend. Auf jede einzelne Arbeit einzugehen, erübrigt sich, weil es heute fast unmöglich ist, eine einheitliche Auffassung zu gewinnen. Beachtenswert erscheint mir in dieser Hinsicht der Hinweis von VÉSEÉ, daß für die Beurteilung der Versuchsergebnisse die Art der Fütterung, die Haltung der Kaninchen, ihre Rasse, ihre Individualität und schließlich die Jahreszeit von Bedeutung sind.

¹ WACKER, L. u. W. HUECK: Über experimentelle Atherosklerose und Cholesterinämie. Münch. med. Wschr. 1913, Nr 38, 2097.

Klarheit besteht darüber, daß zuerst die KUPFFERSchen Sternzellen Cholesterinester aufnehmen, daß aber in den Leberzellen das Cholesterin erst nach einer gewissen Dauer der Fütterung nachweisbar wird. ZINSERLING konnte in seinen Versuchen in den Leberzellen nur isotrope Verfettung nachweisen. VERSÉ sah allerdings schon früh in den Zentralgebieten der Leberläppchen in ein und derselben Zelle neben isotropem Fett auch anisotropes.

Besonderes Interesse beansprucht der Cholesterinnachweis in den Gallengängen. Die Frage, ob die anisotropen Substanzen in den Epithelien Zeichen der Resorption oder Sekretion sind, kann für die Gallenblase und großen Gallenwege wohl im Sinne ASCHOFFs der Resorption als entschieden gelten. TORINOUMI¹ hat neuerdings die Frage experimentell wieder angegriffen und spricht sich für Resorption aus, wobei er allerdings die Möglichkeit einer Speicherung vom Blute aus in gewissen Fällen nicht ganz von der Hand weist. Die Frage läßt sich, worauf ZINSERLING hinweist, der bei seinen Versuchen schon frühzeitig in den Epithelien der kleinen Gallengänge anisotrope Verfettung nachgewiesen hat und dazu neigt, dies als Sekretionsvorgang zu deuten, wohl durch morphologische Untersuchungen allein nicht entscheiden. Nach VERSÉ haben die Versuche von KUSNETZOWSKY² sehr wesentlich zur Klärung beigetragen. Dieser Forscher konnte bei Kaninchen, denen er Cholesterin in Öl oder Galle cholesterinölgemästeter Tiere in den Ductus choledochus injizierte, bei Stauung des Gallenabflusses eine Resorption in den Epithelien der großen Gallengänge beobachten, während die kleinen frei von anisotropen Substanzen blieben. Diese zeigten nur bei Cholesterinfütterung eine Verfettung. VERSÉ konnte in eigenen Versuchen ebenfalls Verfettung der Epithelien der kleinen Gallengänge nach längerdauernder Fütterung beobachten und schließt daraus, daß eine Ausscheidung von Fett und Cholesterin durch die kleinsten Gallengänge sichergestellt sei. Während bei Kaninchen sowohl das resorbierte als auch ausgeschiedene Cholesterin in den Epithelien der Gallengänge nur bei Cholesterinzufuhr auftritt, ist dieser Zustand, wie TORINOUMI nachgewiesen hat, beim Hunde ein physiologischer.

Bei sehr starker Überlastung der Kaninchenleber mit Cholesterin kann es zu schweren Schädigungen kommen. CHALATOW³ beobachtete Untergang der Leberzellen, regenerationsartige Wucherung von Gallengängen und nicht verfetteten Leberzellen, Wucherung des periportal Bindegewebes, Vermehrung der Gitterfasern, kurzum Veränderungen, aus denen schließlich scirröseähnliche Bilder resultieren. CHALATOW führt diese Veränderungen auf eine primäre mechanische Schädigung der Leberzellen durch die doppelbrechenden Krystalle zurück. VERSÉ weist darauf hin, daß bei Kaninchen auch spontane Scirrhen vorkommen können.

Sehr bemerkenswert ist der Befund von M. B. SCHMIDT⁴, welcher bei seinen Fütterungsversuchen mit Öl, Cholesterin und Sudan Tumorbildungen in der Leber erhalten konnte, echte Leberadenome. M. B. SCHMIDT führt diese starke Wucherung des Leberparenchyms auf einen Reiz des Farbstoffes zurück, während EBER, KLINGE und WACKER⁵ Gallengangswucherungen, die sie bei ähnlichen Versuchen erhielten, als eine Wirkung des Cholesterins betrachten.

¹ TORINOUMI: Zitiert auf S. 1117.

² KUSNETZOWSKY: Zitiert nach VERSÉ auf S. 1095.

³ CHALATOW, S.: Über das Verhalten der Leber gegenüber den verschiedenen Arten von Speisefett. *Virchows Arch.* **207**, 452 (1912). — CHALATOW, S.: Über experimentelle Cholesterin-Lebercirrhose in Verbindung mit eigenen neuen Erhebungen über flüssige Krystalle des Organismus und über den Umbau der Leber. *Beitr. path. Anat.* **57**, 85 (1914).

⁴ SCHMIDT, M. B.: Zitiert auf S. 1112.

⁵ EBER, W., FR. KLINGE u. L. WACKER: Über den Einfluß der Nahrung auf die Erzeugung des experimentellen Mäusecarcinoms. *Z. Krebsforschg* **22**, 359 (1925).

Im ganzen läßt sich sagen, daß wir in der Lage sind, bis zu einem gewissen Grade den Weg des Cholesterins durch die Leber mikroskopisch zu verfolgen. Sie antwortet jedenfalls auf vermehrte Cholesterinzufuhr mit teilweise sichtbarer Verfettung ihrer Elemente. Die schweren Veränderungen, die CHALATOW beobachtet haben, haben für die menschliche Pathologie nur einen bedingten Wert, weil Cholesterinmengen zugeführt wurden, die weit über den physiologischen Grenzwerten gelegen sind und auch niemals pathologisch erreicht werden.

Die an den KUPFFERschen Sternzellen zu beobachtende anisotrope Verfettung ist Teilerscheinung einer allgemeinen Cholesterinsteatose des reticuloendothelialen Systems. Es liegt hier keine spezifische Funktion der Reticuloendothelien dem Cholesterin gegenüber vor, sondern ihre Fähigkeit, kolloide Körper aufzunehmen, ist ja allgemein. Es hat schon ANITSCHKOW¹ im Jahre 1914 darauf hingewiesen; er faßt diese Speichereigenschaft unter dem Namen Kolloidose zusammen. ZINSERLING glaubt deshalb, diesen Zellelementen keine besondere Funktion im Cholesterinstoffwechsel zuschreiben zu dürfen. Er sah in seinen Versuchen in den Makrophagen der inneren Organe die anisotrope Verfettung zeitlich sehr verschieden eintreten. Am frühesten nahmen die KUPFFERschen Sternzellen und das Reticuloendothel des Knochenmarks das Cholesterin auf. In den entsprechenden Zellen von Milz und Lymphknoten fand er es viel später. Dieses verschiedene Verhalten der im Wesen doch so ähnlichen Zellen erklärt er mit ihren verschiedenen Aufgaben, besonders damit, daß diejenigen Zellen, die ihrer Funktion nach den Gefäßendothelien ähnlich sind, die Fähigkeit zur Phagocytose verlieren. Zweifellos ist die Funktion der Reticuloendothelien nicht allein auf das Cholesterin gerichtet, und auch andere Autoren, z. B. SIEGMUND², weisen auf das gleiche Verhalten der Vitalfarbstoffe hin, und somit liegt keine spezifische Funktion vor. Das ist aber nicht gleichbedeutend damit, daß sie überhaupt keine funktionelle Bedeutung für den Cholesterinstoffwechsel hätten. Auch VERSÉ betont die Rolle, die die Reticuloendothelien als Aufsaug- und Vermittlungsapparat zwischen Blutbahn und Organzellen spielen. Und in Übereinstimmung mit der ZINSERLINGschen Ansicht der verschiedenen funktionellen Bedeutung der Reticuloendothelien in den verschiedenen Organen weist VERSÉ darauf hin, daß das Reticuloendothel von Leber, Milz, Knochenmark, Lymphdrüsen eine besondere Systematisierung erfahren habe, was schon aus dem Auftreten systematischer Erkrankungen dieser Organe, z. B. der GAUCHERschen Krankheit hervorgehe.

Die Beteiligung von Milz, Knochenmark, Lymphknoten an einer Cholesterinspeicherung fällt morphologisch und funktionell mit der Cholesterinsteatose der Reticuloendothelien zusammen. Das gilt auch für die Lunge, da in ihr vornehmlich die Makrophagen das Cholesterin speichern. Es bedürfen diese Organe also keiner besonderen Besprechung, nur möchte ich noch darauf hinweisen, daß neuerdings PICK³ auf die Bedeutung der anisotropen Verfettung bei der 2. Gruppe des Morbus Gaucher, des Typs Nieman der lipoidzelligen Splenohepatomegalie, hinweist. In der Tat entsprechen die Milzveränderungen hierbei vollkommen den Bildern, die man bei länger dauernder Cholesterinölfütterung erhalten kann (VERSÉ).

Daß die Reticuloendothelien wohl nicht einfach von den Lipoiden infiltriert werden, sondern aktiv die zugeführten Fette verarbeiten, darauf weisen neuerdings DERMAN und LEITES⁴ hin. Schon LANDAU hat eine ähnliche Funktion für

¹ ANITSCHKOW: Vitale Färbung und Cholesterinspeicherung. Med. Klin. 1914, Nr 11.

² SIEGMUND: Diskussionsbemerkung. Verh. dtsch. path. Ges. 1926 (21. Tag.), 212.

³ PICK, L.: Zur Histogenese der Gaucherzellen in der Milz. Virchows Arch. 254, 782 (1925).

⁴ DERMAN, G. L. u. S. LEITES: Experimentelle morphologische Studien über die Rolle der Lungen, Leber und Milz im Fett- und Lipidstoffwechsel. Virchows Arch. 268, 440 (1928).

die Kupfferzellen angenommen, wofür aber nach VERSÉ noch die sicheren Beweise fehlen. DERMAN und LEITES begründen ihre Ansicht damit, daß sie bei Zufuhr der verschiedensten Fettarten diese nicht als solche wiederfanden, sondern immer in Gemischen mit anderen Lipoiden. Vor allem sollen Lunge, Leber und Milz am Lipoidstoffwechsel insofern beteiligt sein, als sie eingeführte Fette bzw. Lipoide spalten, wobei aus den Spaltungsprodukten andere Fette und Lipoide entstehen könnten. Eine auf histologische (durch LEITES auch durch chemische Analysen gestützte, s. oben) Untersuchungen begründete Anschauung, welche der Theorie von HUECK und WACKER der gegenseitigen Abhängigkeit der Lipoide nahekommt.

Die größte Bedeutung für die Erkenntnis des Cholesterinstoffwechsels hat die Cholesterinesterverfettung der Nebennierenrinde gewonnen. Es ist von WACKER und HUECK¹ u. a. nachgewiesen worden, daß der Cholesterin-gehalt der Nebennieren dem des Blutes parallel geht. Bei Fütterung von Cholesterin kommt es bei Kaninchen sowohl im Blute als auch in der Nebennierenrinde zu einer Anreicherung. Hierbei wird das Cholesterin in Esterform in den Zellen abgelagert. Ob das Cholesterin bereits verestert aus dem Blute aufgenommen wird oder die Veresterung erst in der Nebenniere geschieht, ist eine noch nicht entschiedene Frage. Cholesterinverarmung des Blutes, wie sie durch entsprechende Ernährung oder Einwirkung von Bakterientoxinen oder anderen Giften, z. B. Saponin (WACKER und HUECK), eintritt, beraubt auch die Nebennierenrinde ihrer Cholesterinester. Es ist demnach der Gehalt des Interrenalorgans an Cholesterinestern ein schwankender. LANDAU und McNEE², auch WACKER und HUECK haben mit Hilfe der Digitoninmethode nachgewiesen, daß man in der Nebenniere ein labiles, das Estercholesterin, und ein stabiles, das freie, morphologisch nicht nachweisbare Cholesterin unterscheiden kann. Der Parallelismus des Cholesteringehaltes im Blute und in der Nebenniere beweist, daß die Cholesterinesterverfettung der Nebennierenrindenzellen eine infiltrative ist.

Es weist VERSÉ mit Recht darauf hin, daß bei der Cholesterinsteatose die Nebennierenrindenzellen eine eigene Tätigkeit ausüben. Das geht daraus hervor, daß bei Angebot von Cholesterin zunächst nicht gleichmäßig alle Rindenzellen das Cholesterin aufnehmen, sondern die Fasciculata und Reticularis, während eine isotope Verfettung gleichmäßig über alle Rindengebiete verteilt ist. Das spricht auch gegen die Auffassung von CHALATOW, daß es sich hierbei lediglich um Lösung des Cholesterins in bereits vorhandenen Neutralfetten handelt. Auch kann man die Cholesterinesterverfettung der Nebenniere nicht mit der der Reticuloendothelien auf gleiche Stufe stellen, weil, worauf auch VERSÉ hinweist, die Nebennierenrinde andere kolloidale Stoffe nicht aufnimmt. Der Unterschied gegenüber den Reticuloendothelien besteht ferner darin, daß die Nebennierenrinde die Cholesterinester festzuhalten vermag, also ein Speicherorgan ist. Wir dürfen uns aber die Speicherefunktion der Nebennierenrinde nicht derart vorstellen, daß ein absoluter Parallelismus im Cholesteringehalte zwischen ihr und dem Blut besteht. Bei sehr lang dauernder Fütterung mit sehr hohem Cholesteringehalt des Blutes entspricht nach VERSÉ die Zunahme des Cholesterins in der Nebennierenrinde nicht den Blutwerten. Besonders beweisend für eine gewisse Unabhängigkeit der Nebennieren vom Blutcholesterin sind die Beobachtungen von einer Umkehrung des Verhältnisses Blut zu Nebenniere in ihrem Cholesteringehalte. Von den hierüber vorliegenden

¹ WACKER, L. u. W. HUECK: Chemische und morphologische Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus. Arch. exper. Path. 74, 416 (1913).

² LANDAU, M. u. McNEE: Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Beitr. path. Anat. 58, 667 (1914).

Untersuchungen sind wohl diejenigen von PICARD¹ unter WACKER und HUECK am beweisendsten. PICARD stellte an Hunden, die er durch Laufenlassen im Tretrad ermüdete, fest, daß geradezu ein Antagonismus zwischen dem Cholesteringehalte der Nebenniere und des Blutes bestehen kann. Bei langdauernder und steigender Muskulararbeit sinkt der Estergehalt der Nebennierenrinde, während er im Blute steigt. Bei kürzerer, rascher bis zur Erschöpfung geführter Arbeitsleistung kann er in der Nebennierenrinde ansteigen und dem Blute etwas abnehmen. Im ersteren Falle kann man wohl annehmen, daß die Nebenniere ihr Cholesterin an das Blut abgibt. Auch die schon erwähnten Versuche von ROTH-SCHILD² der großen Schwankungen im Blutcholesteringehalte nach Nebennierenexstirpation lassen wenigstens dann, wenn es zu einer Hypercholesterinämie kommt, erkennen, daß eine gewisse Unabhängigkeit des Cholesteringehaltes des Blutes von der Nebenniere besteht, scheinen mir aber doch auch wiederum gerade wegen der Unruhe im Cholesteringehalte des Blutes für einen gewissen regulatorischen Einfluß der Nebenniere zu sprechen. VERSÉ schlägt allerdings diesen regulatorischen Einfluß gering an.

Die Verteilung der Cholesterinester in der Nebennierenrinde ist oft ihrer Menge nach in den einzelnen Abschnitten verschieden. Bei durchschnittlichem normalen Gehalte sind sie beim Menschen als kontinuierliches Band in der Fasciculata abgelagert, bei Verarmung an Cholesterin wird der gleichmäßige Streifen von mehr oder weniger großen Lücken unterbrochen. Es erfolgt der Schwund der Cholesterinester aus der Nebenniere nicht gleichmäßig, sondern an manchen Stellen stärker als an anderen. Bei Anreicherung mit Cholesterinestern treten sie in der Glomerulosa und Reticularis auf und das ganze Organ kann hypertrophieren. Man kann dies auch bei künstlicher Zufuhr von Cholesterin an Kaninchen wie auch bei der Hypercholesterinämie der Gravidität beobachten. Mit der Zunahme von Cholesterinestern ist auch ähnlich wie im Blute eine solche an anderen Lipoiden festzustellen.

In diesem Zusammenhange sei darauf hingewiesen, daß die Nebennierenrinde des Rindes mit Ausnahme des Kalbes keine doppelbrechenden Lipoide enthält. Darauf hat schon KAWAMURA aufmerksam gemacht, VERSÉ konnte den gleichen Befund erheben. FEX³ wies auch chemisch sehr niedrige Zahlen für das gebundene Cholesterin nach, und schließlich haben SORG und JAFFÉ⁴ diese schon bekannten Tatsachen nochmals bestätigt. Letztere schließen daraus, daß dem gebundenen Cholesterin keine Bedeutung für den Lipoidstoffwechsel des Rindes zukomme, eine Annahme, die VERSÉ mit Recht zurückweist.

Im Zusammenhang mit den Nebennieren haben die Keimdrüsen viele Untersuchungen veranlaßt, die sich mit ihrem Lipoidstoffwechsel und dessen Beziehungen zum allgemeinen und dem der Nebennieren beschäftigen. Man findet in den männlichen und weiblichen Keimdrüsen ja immer Lipoidgemische, von denen angenommen wird, daß sie in irgendwelchen funktionellen Beziehungen zur Tätigkeit der Keimdrüsen stehen. Neben einer Ablagerung der Lipoide durch Infiltration muß man noch eine andere Herkunft derselben annehmen. LEUFOLD⁵ hat darauf hingewiesen, daß in den Zwischenzellen des Hodens doppelbrechende Tropfen nur bei vermehrtem Untergang von Samenepithelien auftreten. Es

¹ PICARD, E.: Chemische und morphologische Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus. VI. Über den Einfluß der Muskulararbeit auf den Cholesteringehalt des Blutes und der Nebennieren. Arch. exper. Path. u. Pharm. **74**, 450, 1913.

² ROTH-SCHILD: Zitiert auf S. 1109. ³ FEX: Zitiert nach VERSÉ auf S. 1095.

⁴ SORG, K. u. R. JAFFÉ: Lipoiduntersuchungen an den Nebennieren des Rindes. Zbl. Path. **33**, 353 (1924).

⁵ LEUFOLD, E.: Cholesterinstoffwechsel und Spermiogenese. Beitr. path. Anat. **69**, 405 (1921).

werden die Lipide mit den übrigen Zerfallsprodukten aus den Samenkanälchen resorbiert, wodurch es zu einer Konzentrationserhöhung der Cholesterinester in den Zwischenzellen kommt, so daß sie als doppelbrechende Tropfen erscheinen. LEUPOLD hat durch KLEINICKE¹ nachweisen lassen, daß die Menge der Cholesterinester in den Zwischenzellen mit dem Grade der Degeneration der Samenepithelien zunimmt, es aber auch zu einer Stauung von Cholesterinestern innerhalb der Samenkanälchen kommt, wenn ihre Resorption infolge pathologischer Verdickung der Samenkanälchenwandung erschwert ist. Wie WALTER² nachgewiesen hat, resorbieren die Luteinzellen aus dem Inhalte eines geplatzten GRAAF'schen Follikels die Lipide.

In mehreren Arbeiten haben sich JAFFÉ³ und seine Mitarbeiter mit dem Vorkommen der Lipide in den Keimdrüsen, ihren Beziehungen zu dem allgemeinen Lipidstoffwechsel und ihrer funktionellen Bedeutung beschäftigt. Sie finden innerhalb der Samenkanälchen mehr Phosphatide und Cerebroside als Cholesterinester und Cholesteringemische, während in den Zwischenzellen das Verhältnis gerade umgekehrt sein soll. Es ist dabei allerdings zu berücksichtigen, wie außerordentlich schwer es ist, aus histochemischen Befunden eine Differenzierung der Lipide vorzunehmen.

Eine resorptive Funktion der Zwischenzellen erkennen BERBERICH und JAFFÉ⁴ nur beschränkt an. Zusammen mit OPPERMANN kommt JAFFÉ⁵ durch Untersuchungen an kindlichen Hoden zu der Überzeugung, daß die Zwischenzellen Speicherorgane für die Lipide seien, eine Ansicht, der sich SORG⁶, der unter JAFFÉ Rinderhoden untersuchte, anschließt. Gegen diese Auffassung JAFFÉ's und seiner Mitarbeiter wendet sich VERSÉ. Er weist darauf hin, daß schon deshalb von einer Speicherung keine Rede sein könne, weil „die Bewegungen der Cholesterine in der Nebenniere jedenfalls ganz anderen Gesetzen folgen als in den Keimdrüsen“. Auch die fehlende Speicherung von Cholesterinen in den Zwischenzellen bei Fütterungsversuchen mit reinen Cholesterinen oder Gemischen (SCHÖNHEIMER) im Gegensatz zu den Nebennieren spricht nach VERSÉ gegen die Speicherefunktion der Zwischenzellen, wobei Bedarfsstapelungen natürlich nicht auszuschließen seien. Eine resorptive Infiltration in den Zwischenzellen nimmt auch VERSÉ an, lehnt es aber ab, den Hoden als Speicherungsstätte in den Kreis der Cholesterinstoffwechselapparate einzuziehen.

Es sind diese Fragen besonders wegen der funktionellen Beziehungen, die zwischen Nebennieren und Keimdrüsen bestehen, wichtig. Es gibt ja genügend klinische und pathologisch-anatomische Hinweise für diese Beziehungen. LEUPOLD⁷ suchte die Korrelation zwischen Nebennieren und Hoden zunächst durch anatomische Untersuchungen zu klären und fand, daß zwischen beiden Organen ein bestimmtes Gewichtsverhältnis besteht. LOTZ und JAFFÉ glauben diese Beziehungen nicht bestätigen zu können, weil sie die Gesichtspunkte der Konstitution bzw. Veränderungen der Hoden durch Krankheiten, unter denen LEUPOLD seine

¹ KLEINICKE, K.: Der Lipidstoffwechsel der männlichen Keimdrüsen. Frankf. Z. Path. **27**, 185 (1922).

² WALTER, H.: Über Beziehungen der weiblichen Keimdrüsen zu Nebenniere und Thymus. Frankf. Z. Path. **27**, 276 (1922).

³ LOTZ, A. u. R. JAFFÉ: Die Hoden bei allgemeinen Erkrankungen. Z. Konstit.lehre **10**, 99 (1924).

⁴ BERBERICH, J. u. R. JAFFÉ: Die Hoden bei Allgemeinerkrankungen. Frankf. Z. Path. **27**, 441 (1922).

⁵ OPPERMANN, E. u. R. JAFFÉ: Lipiduntersuchungen im kindlichen Hoden. Z. Konstit.lehre **10**, 111 (1924).

⁶ SORG, K.: Lipiduntersuchungen am Rinderhoden. Z. Konstit.lehre **10**, 67 (1924).

⁷ LEUPOLD, E.: Beziehungen zwischen Nebennieren und männlichen Keimdrüsen. Veröff. Kriegs- u. Konstit.path. **1920**, H. 4. Jena: G. Fischer.

Fälle einteilte, nicht anerkennen können, ja anscheinend konstruiert finden. SCHILF¹ konnte dagegen unter RÖSSLE ebenfalls konstante Gewichtsbeziehungen zwischen Hoden und Nebennieren finden. Wenn auch dieses grob anatomische Abhängigkeitsverhältnis zunächst nichts mit dem Cholesterinstoffwechsel zu tun hat, so weist es doch auf eine innigere funktionelle Beziehung hin. Diese findet auch ihren Ausdruck in der Hypertrophie der Nebennierenrinde in der Gravidität und nach Kastration. Schon LANDAU glaubte einen Parallelismus zwischen dem Lipoidgehalte der Nebennierenrinde und den Zwischenzellen des Hodens sowie dem Corpus luteum zu finden, welchen auch LEUPOLD besonders auch in bezug auf die qualitative Zusammensetzung der Lipide nachgewiesen hat. Auch die Feststellung von LEUPOLD, daß bei Katern nach Nebennierenexstirpation eine schwere Degeneration der Keimzellen eintritt, deutet auf diese funktionellen Beziehungen hin.

Daß hierbei der Lipid- und besonders Cholesterinstoffwechsel von Bedeutung ist, geht daraus hervor, daß ein normaler Ablauf der Spermio- und Oogenese nur bei genügendem Cholesteringehalte des Blutes möglich ist. LEUPOLD wies nach, daß die bei Infektionskrankheiten auftretenden Degenerationen der Samenzellen umso schwerer sind, je ärmer die Nebennierenrinde an Cholesterinestern ist, und daß namentlich bei chronischer Tuberkulose, bei der man eine fast völlige Verarmung der Nebennierenrinde an Cholesterinestern finden kann, die Samenepithelien bis auf die Sertolizellen vernichtet sein können. Hierbei ist natürlich zu berücksichtigen, wie lange die Cholesterinverarmung bestanden hat.

In gleicher Weise konnte LEUPOLD zusammen mit SEISSER² die große Bedeutung des Cholesterins für die weiblichen Keimzellen nachweisen. Verarmt man das Blut an Cholesterin durch Thyreoidin, so treten schwere Degenerationen auf, die ausbleiben oder wenigstens viel geringer sind, wenn man gleichzeitig mit dem Thyreoidin Cholesterin verabreicht.

Italienische Forscher, PIGHINI und DE-PAOLI³, haben, fußend auf den Untersuchungen von LEUPOLD, ebenfalls eine weitgehende Abhängigkeit der Keimzellen vom Lipoidgehalte des Blutes und der Nebennieren gefunden. Sie konnten durch langdauernde Fütterung von Schilddrüsensubstanz bei größeren Dosen Hypercholesterinämie, in den Nebennieren aber histochemisch eine Verarmung an Cholesterinestern feststellen, die sie in gleicher Weise wie LEUPOLD für die schweren Schädigungen der Keimzellen sowie der Eier verantwortlich machen. LEUPOLD führt diese Abhängigkeit des normalen Ablaufes der Spermio- und Oogenese und der Erhaltung der Keimzellen auf die entgiftende Funktion des Cholesterins zurück.

Einen weiteren Beitrag zu der Frage der funktionellen Bedeutung des Cholesterins für die Keimdrüsen konnte LEUPOLD durch Untersuchung von Nebennieren und Hoden von Maulwürfen beibringen. Diese gehören zu den Tieren mit einem sog. Saisondimorphismus der Hoden. In der Brunftzeit sind bei ihnen die Hoden in höchster Ausbildung mit üppiger Spermio- und Oogenese. Nach Abschluß der Brunft schwinden die Samenzellen allmählich, die Samenkanälchen werden immer kleiner, und schließlich sind die Hoden so weit zurückgebildet, daß sie als kleine Organe erscheinen, deren Zwischengewebe kräftig entwickelt ist auf Kosten der stark reduzierten Samenkanälchen, die nur noch mit Sertolizellen besetzt sind. LEUPOLD konnte nun nachweisen, daß der Cholesteringehalt der Nebennieren-

¹ SCHILF, F.: Die quantitativen Beziehungen der Nebennieren zum übrigen Körper. *Z. Konstit.lehre* **8**, 507 (1922).

² LEUPOLD, E. u. F. SEISSER: Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterinstoffwechsels für die weiblichen Keimzellen. *Arch. Gynak.* **119**, 582 (1923).

³ PIGHINI u. DE-PAOLI: Zitiert auf S. 1109.

rinde zur Zeit der Brunft außerordentlich hoch ist (bis 30% auf die Trockensubstanz berechnet), daß mit Abschluß der Brunft das Cholesterin aus der Nebennierenrinde schwindet, und zwar so stark, daß zur Zeit der vollendeten Rückbildung der Hoden so gut wie kein Cholesterin in ihnen mehr nachweisbar ist. Das Schwinden des Cholesterins aus der Nebenniere setzt ein, ehe man histologisch in den Hoden Rückbildungsvorgänge nachweisen kann, und man kann daraus, zumal wenn man die an menschlichen Organen und durch das Experiment gewonnenen Erfahrungen über die Bedeutung des Cholesterins für die Keimzellen berücksichtigt, den Schluß ziehen, daß die Rückbildung der Keimzellen der Maulwürfe eine Folge der Cholesterinverarmung der Nebenniere ist. Es ist ferner anzunehmen, daß wegen der Beziehungen zwischen Nebennieren — und Blutcholesterin das Blut der Maulwürfe gleichfalls Schwankungen in seinem Cholesteringehalte durchmacht, so daß man sagen kann, daß die Periodizität der Keimdrüsenfunktion abhängig ist von periodischen Schwankungen des Cholesteringehaltes des Blutes und der Nebennieren. Daß die Verarmung des Blutes und der Nebennierenrinde an Cholesterin nach der Brunft auf Stoffwechselvorgänge, die vermutlich durch andere inkretorische Organe beherrscht und beeinflußt werden, zurückgeführt werden muß, dürfte nahe liegen. Welche Einflüsse allerdings diese Verarmung bedingen, läßt sich noch nicht sagen. Einen wichtigen Hinweis in dieser Frage scheinen mir die Beziehungen der Schilddrüse zum Blutcholesterin zu geben.

Bei all diesen Beziehungen der Nebennieren bzw. des Cholesterins zu den Keimdrüsen kommt funktionell nicht allein das Cholesterin in Betracht, sondern von ebenso großer, aber nicht geklärter Bedeutung sind hierfür vor allem die Phosphatide. Alle Forscher, die sich mit diesen Fragen beschäftigt haben, sind sich darüber einig, und HUECK weist in seinem Referat ebenfalls auf die große Bedeutung des sog. lipocytischen Koeffizienten, worunter der Quotient Gesamtfettsäure: Lecithin und Lecithin: Cholesterin zu verstehen ist, hin. Die Möglichkeit, bei Kaninchen durch Verschiebung des Mengenverhältnisses Lecithin: Cholesterin das Geschlecht beeinflussen zu können, ist ein deutlicher Hinweis. Je nachdem, ob man vor der Befruchtung das Ei mit Cholesterin und Lecithin anreichert oder es umgekehrt verarmt, entstehen weibliche bzw. männliche Tiere (LEUPOLD)¹.

Außerordentlich schwierig ist der Lipidstoffwechsel der Ovarien zu beurteilen. Die Frage der Zusammensetzung der Lipide, ihrer funktionellen Bedeutung, ihrer Beziehung zu den Ovarialhormonen hat außerordentlich viele Bearbeiter gefunden. Soweit uns hier die Frage des Cholesterinstoffwechsels interessiert, läßt sich nach den Arbeiten von ROBERT MEYER, v. MIKULICZ-RADECKI, JAFFÉ und seinen Mitarbeitern u. a. sagen, daß die Cholesterine immer in Gemischen mit anderen Lipiden, vor allem Phosphatiden und Cerebrosiden, auftreten. Solange die Zellen funktionstüchtig sind und sich entwickeln (Eizellen, Granulosa- und Thekazellen im Follikel, im Corpus luteum menstruationis bis zur Blüte, Luteinzellen des Corpus luteum graviditatis), finden sich zunächst Cerebroside und Phosphatide, später auch Cholesterinester. Mit dem Untergang der Zellen treten die Neutralfette immer reichlicher auf. Wenn auch, wie VERSÉ angibt, es gelingt, durch Cholesterinzufuhr mit der Nahrung eine Cholesterinanreicherung des Ovars herbeizuführen, kann man doch das Ovar ebensowenig wie die Hoden als Speicherorgane bezeichnen, sondern man muß gerade bei ihnen eine örtliche Bildung der Lipide stark in Betracht ziehen.

Neben der Nebenniere kommt als hauptsächlichster Speicher für das Cholesterin das Fettgewebe in Betracht. Das kann man schon aus dem Nachweis von

¹ LEUPOLD, E.: Die Bedeutung des Cholesterin-Phosphatidstoffwechsels für die Geschlechtsbestimmung. Jena: G. Fischer 1924.

HUECK und WACKER, daß das Cholesterin ein ständiger Begleiter des Fettes ist, entnehmen. Es gelingt nun im allgemeinen nicht, bei Kaninchen durch Cholesterinfütterung eine mikroskopisch nachweisbare anisotrope Verfettung des Fettgewebes zu erzielen. Daß man diese aber finden kann, geht aus den bereits erwähnten Untersuchungen von M. B. SCHMIDT¹ und seinem Schüler ABRAHAMSEN² hervor, die bei starker Ausscheidung von Cholesterin durch die Talgdrüsen auch anisotropes Fett im subkutanen Fettgewebe nachweisen konnten.

Der Gehalt an Cholesterin im Fettgewebe ist kein konstanter. WACKER³ hat nachgewiesen, daß bei bestimmten Krankheiten, namentlich Karzinom, Tuberkulose, chronische Sepsis, Diabetes, das Fettgewebe Cholesterin in vermehrter Menge enthält. Nur erwähnen möchte ich, daß CRAMER⁴ bei der Maus und Ratte zwischen den Schulterblättern, an der ventralen Seite der Brustwirbelsäule und im Bauche zwischen Aorta und Nieren ein besonders cholesterinreiches Fettgewebe nachgewiesen hat, welches er als Cholesterindrüse bezeichnet. Sie ist mit der sog. Winterschlafsdrüse identisch.

Wir können also Organe und Gewebe unterscheiden, welche mit dem allgemeinen Cholesterinstoffwechsel eng verknüpft sind und solche, bei denen eine mehr oder weniger große Abhängigkeit von dem im Blute und in den Säften kreisenden Cholesterin besteht. Erstere kann man wieder in solche trennen, die das Cholesterin einfach hindurch lassen, sei es als Resorptions-(Darm) oder als Ausscheidungsorgane (Leber, Haut, evtl. Darm), ferner in solche, die das Cholesterin aus dem Blute herausnehmen und wahrscheinlich mit den Fetten und Lipoiden verarbeiten, um es dann weiterzugeben (Reticuloendothel) und schließlich in solche, die das Cholesterin speichern, um es nötigenfalls an den Kreislauf oder andere Organe abzugeben (Nebenniere, Fettgewebe). Zu einem geringen Grade mag auch eine Speicherung vorwiegend für den eigenen Bedarf in den Keimdrüsen in Betracht kommen. Diese Kenntnisse verdanken wir hauptsächlich den Fütterungsversuchen an Kaninchen. Diese stapeln als Herbivoren (ebenso das Meerschweinchen) Cholesterin leicht. Bei Ratten konnte CHALATOW nur eine Cholesterinsteatose erzielen, wenn er gleichzeitig toxisch wirkende Substanzen (Phosphor mit Milchsäure, Buttersäure usw.) verabreichte. Bei Fleischfressern gelingt eine Anreicherung mit Cholesterin überhaupt nicht. Es ist also die Einstellung der Tierart zu dem allgemeinen Fettstoffwechsel von Bedeutung. Daß bei Pflanzenfressern leicht eine Cholesterinanreicherung erzielt werden kann, hängt demnach weniger vom Angebot als vielmehr der Hemmung der Ausscheidung ab. Eine Bedeutung hat jedoch auch die Zusammensetzung des Futters. LÖWENTHAL⁵ weist darauf hin, daß man auch bei Omnivoren leicht eine Cholesterinsteatose erzielen kann, wenn man zugleich Eiweiß füttert.

Bei parenteraler Zufuhr (subkutan, intraperitoneal) findet man zunächst eine örtliche Reaktion, wobei das entstehende Granulationsgewebe Cholesterin in großen Mengen speichern kann. Man hat diese Versuche vielfach angestellt, um die Fähigkeit der Zellen zur Verarbeitung der Lipide festzustellen. Gegen die Versuche von WAIL⁶, der dabei eine Umwandlung in Phosphatide und bei Verpflanzung von Neutralfett auch in Cholesterin festgestellt hat, wendet VERSÉ ein,

¹ SCHMIDT, M. B.: Zitiert auf S. 1112. ² ABRAHAMSEN: Zitiert auf S. 1120.

³ WACKER, L.: Das Cholesterin und seine Begleitsubstanzen im menschlichen Depotfett beim Carcinom. Hoppe-Seylers Z. **80**, 383 (1912).

⁴ CRAMER: On glandular adipose tissue and its relations to other endocrine organs and to the vitamin problem. J. exper. Path. of **1** (1920). Ber. Physiol. **5** (1921).

⁵ LÖWENTHAL, K.: Cholesterinfütterung bei der Maus. Verh. dtsh. path. Ges. **1925** (20. Tag.), 137.

⁶ WAIL, L. S.: Veränderungen im Chemismus der Lipide unter Einfluß reaktiver Vorgänge der umgebenden Gewebe. Virchows Arch. **245**, 219 (1923).

daß die Versuchsbedingungen nicht einwandfrei seien, so daß man einen Einfluß der Gewebssäfte nicht ausschließen könne. Jedoch hat VERSÉ durch ROHR-SCHNEIDER¹ die Fähigkeit der Gewebszellen zur Veresterung des Cholesterins dadurch nachweisen lassen, daß er reines Cholesterin in die Vorderkammer des Kaninchenauges brachte und dann in den Zellen der Nachbarschaft anisotrope Tropfen fand. All diese Beobachtungen ergeben, daß der Cholesteringehalt der Organe und Gewebe von der Cholesterinzufuhr abhängig ist, daß aber andererseits auch eine gewisse Selbständigkeit besteht, insofern als der Körper die Fähigkeit hat, aus seinen Speichern Cholesterin abzugeben, es im Blute erscheinen zu lassen oder anderswo abzulagern. Die exogene Quote können wir heute noch nicht von der endogenen trennen. Wenn wir die Möglichkeit haben, histochemisch die Aufnahme des mit der Nahrung zugeführten Cholesterins in den Zellen zu verfolgen, so können wir zugleich daraus erkennen, daß das alimentäre Cholesterin nicht einfach im Blute kreist, um wieder ausgeschieden zu werden, sondern daß mindestens ein Teil als Zellolesterin erscheint. Und damit kann das exogene Cholesterin zum endogenen werden, zumal wenn es in den Speicherorganen festgehalten wird. HUECK sieht die Anhäufung von Cholesterin im Blute und in den Geweben als koordinierte Erscheinungen an, die unter Umständen auch unabhängig voneinander auftreten können. Man zieht vielfach zum Vergleich den Harnsäurestoffwechsel heran, und VERSÉ² spricht geradezu von Cholesteringicht und faßt unter dieser Bezeichnung das Atherom, Xanthom und Gerontoxon zusammen. Anhäufung von Cholesterin im Blute und in den Geweben sind nach HUECK weniger Folge eines zu hohen Angebotes, sondern vielmehr einer Hemmung der Ausscheidung. Nach ihm ist die Regulationsgeschwindigkeit, mit der der Körper das Cholesterin verarbeiten kann, von ausschlaggebender Bedeutung. Daß derartige Cholesterinsteatosen tatsächlich ganz unabhängig vom Nahrungscholesterin entstehen können, daß sie durch innere Gründe des Cholesterinstoffwechsels bedingt, vermutlich auf eine Schädigung dieses Regulationsmechanismus zurückgeführt werden müssen, dafür bietet die menschliche Pathologie genügend Beweise auf Grund der Beobachtungen von pathologischen Cholesterinanreicherungen und -verarmungen der Organe.

Man hat, wie ich schon bei Besprechung des Blutcholesterins erwähnt habe, sich viel Mühe gegeben, Zusammenhänge zwischen Krankheiten und Cholesteringehalt des Blutes zu finden. Daß keine absoluten Gesetzmäßigkeiten bislang festgestellt worden sind und wohl auch nicht festgestellt werden können, haben wir bereits erörtert. Wir können pathologisch zuweilen ausgedehnte Cholesterinablagerungen finden, ohne daß eine Hypercholesterinämie besteht. In solchen Fällen muß man an örtliche Momente denken, die eine Infiltration mit Lipoiden bedingen, wie es z. B. HUECK für die Entstehung von Verfettungen bei Atherosklerose ausführt. Zweifellos ist auch die Beschaffenheit der Zellen und Gewebe von Bedeutung. SCHULTZ³ fand, daß z. B. im Knorpel und in den Gefäßwänden die mit basischen Anilinfarbstoffen sich metachromatisch färbenden „mucoiden Substanzen“ als Lipoidfänger wirken. Er denkt daran, daß eine Säuerung des Gewebes Anlaß zur Ausfällung gelöst zugeführter Cholesterinester sein könne.

Das Problem der Atherosklerose hat in seinen Beziehungen zum Cholesterinstoffwechsel außerordentlich große Bedeutung gewonnen, seitdem es gelungen

¹ ROHR-SCHNEIDER, W.: Über die Bildung intracellulärer anisotroper Tröpfchen nach örtlicher Einspritzung in die Cornea und Vorderkammer des Kaninchenauges. Virchows Arch. **256**, 150 (1925).

² VERSÉ, M.: Zur Frage der experimentellen Atherosklerose. Dtsch. med. Wschr. **51**, H. 2, 49 (1925).

³ SCHULTZ, A.: Über Cholesterinester Verfettung. Verh. dtsch. path. Ges. **1925** (20. Tag.), 120.

war, durch Cholesterinfütterung bei Kaninchen Veränderungen der Aorta zu erzeugen, welche in ihrem anatomischen Verhalten vollkommen der menschlichen Atherosklerose gleichen. Diese treten bei langdauernder Cholesterinfütterung namentlich bei Kaninchen auf, unter Bedingungen, wie sie bei der menschlichen Atherosklerose nicht gegeben sind. Nach den Untersuchungen von ANITSCHKOW¹ und WACKER und HUECK² steht es wohl außer allem Zweifel, daß bei Tieren die Atherosklerose mit der Hypercholesterinämie ursächlich in Beziehung steht. Nach ASCHOFF entsteht die Verfettung der Intima durch Infiltration des lipoidreichen Plasmas. Daß aber in der Pathogenese der menschlichen Atherosklerose neben der Hypercholesterinämie auch noch andere Momente, vor allem mechanische und infektiöse, von Bedeutung sind, ist von zahlreichen Forschern schon oft betont worden. Auf die Bedeutung der Vasomotoren, auf die HUECK³ aufmerksam macht, hier einzugehen, würde zu weit führen. ANITSCHKOW⁴ konnte bei Kaninchen durch Verengerung der Aorta, Suspensionen oder durch gleichzeitige Adrenalininjektionen mit viel geringeren Mengen Cholesterin eine Atherosklerose hervorrufen, als wenn diese Begleitmomente wegfielen.

Bedeutsam sind für das ganze Problem die auf Veranlassung von LUBARSCH ausgeführten Untersuchungen von STEINBISS⁵, welcher bei Kaninchen durch Verfütterung von Nebennieren- und Lebersubstanz atherosklerotische Veränderungen erzeugen konnte. Die Annahme, daß hierbei eine Intoxikation von Bedeutung sei, wird durch Untersuchungen von SALTYKOW⁶ gestützt, der durch Injektion von Staphylokokken Atherosklerose erzeugen konnte.

Es wäre demnach falsch, wollte man die Entstehung der Atherosklerose nur auf die Hypercholesterinämie beziehen. CLARKSON und NEWBURGH⁷ konnten durch Verfütterung einer eiweißreichen Kost bei Kaninchen Atherosklerose erzeugen, ohne daß der Cholesterinspiegel des Blutes in irgendeiner Weise beeinflußt war. Nach diesen Autoren besteht demnach kein direkter Parallelismus zwischen Hypercholesterinämie und Atherosklerose, was schon daraus hervorgeht, daß bei hohem Cholesteringehalte des Blutes die Aorten gesund bleiben, bei normalem aber erkranken können. Allerdings kommt es, wenn die Tiere längere Zeit eiweißreiche Kost erhalten, zu Hypercholesterinämie und Atherosklerose, wie man überhaupt bei sehr hohen Dosen von Cholesterin regelmäßig Atherosklerose und natürlich auch oft recht beträchtliche Hypercholesterinämie beobachten kann. Klinische Feststellungen zeigen, daß bei der menschlichen Atherosklerose durchaus nicht gesetzmäßig eine Hypercholesterinämie vorhanden ist. MJAŠNIKOW⁸ sah bei schwächer entwickelter Atherosklerose in weniger als 50% der Fälle Vermehrung des Cholesterins im Blute, die nur bei den schweren Formen der Aorten- und Coronarsklerose regelmäßig nachweisbar war. STEPP⁹ weist unter

¹ ANITSCHKOW, N.: Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. Beitr. path. Anat. **56**, 379 (1913). Über die experimentelle Atherosklerose der Aorta beim Meerschweinchen. Ebenda **70**, 285 (1922).

² WACKER, L. u. W. HUECK: Zitiert auf S. 1125.

³ HUECK, W.: Anatomisches zur Frage nach Wesen und Ursache der Arteriosklerose. Münch. med. Wschr. **1920**, 535, 573, 606.

⁴ ANITSCHKOW, N.: Über die Atherosklerose der Aorta beim Kaninchen und über deren Entstehungsbedingungen. Beitr. path. Anat. **59**, 306 (1914).

⁵ STEINBISS, W.: Über experimentelle alimentäre Atherosklerose. Virchows Arch. **212**, 152 (1913).

⁶ SALTYKOW, S.: Experimentelle Atherosklerose. Beitr. path. Anat. **51**, 415 (1914).

⁷ CLARKSON, S. u. L. H. NEWBURGH: Die Beziehungen zwischen Atherosklerose und Cholesterinverleibung beim Kaninchen. J. of exper. Med. **43**, 595 (1926).

⁸ MJAŠNIKOW, A. L.: Klinische Beobachtungen über Cholesterinämie bei Arteriosklerose. Z. klin. Med. **102**, 65 (1926).

⁹ STEPP: Zitiert auf S. 1110.

Bezugnahme auf eine Angabe von BACMEISTER und HENES, die nur bei sich entwickelnder Atherosklerose Hypercholesterinämie feststellen konnten, darauf hin, wie schwierig es ist, klinisch ein Urteil über die Schwere und Ausbreitung der Atherosklerose zu bekommen. Es dürfte wohl überhaupt ziemlich aussichtslos sein, aus nur einmaligen oder doch nur sehr wenigen Cholesterinbestimmungen des menschlichen Blutes Zusammenhänge zwischen Atherosklerose und Cholesterinämien zu finden. Es ist ja biologisch sehr gut vorstellbar, daß nur vorübergehende Veränderungen des Cholesteringehaltes des Blutes in einer geschädigten Intima Verfettungen bewirken können, die die ersten Anfänge einer Atherosklerose darstellen, und daß dann schon die normalen Lipoidmengen des Plasmas genügen, um eine fortschreitende Verfettung herbeizuführen.

Neuerdings werfen die Untersuchungen von SCHMIDTMANN¹ ein besonderes Licht auf diese Frage. Sie konnte nachweisen, daß bei Kaninchen durch Verfütterung von Lebersubstanz eine Blutdruckerhöhung eintritt, wie sie in gleichem, ja verstärkten Maße auch durch Zufuhr von Cholesterin bewirkt werden kann. Eine Anreicherung der Nebennieren mit Cholesterin hat hierbei keine Adrenalinvermehrung zur Folge. Diese Untersuchungen können geeignet sein, dem mechanischen Bedürfnisse des Atheroskleroseproblems gerecht zu werden. THÖLLDTE² konnte die von Frl. SCHMIDTMANN gefundene Blutdruckerhöhung bei Cholesterinfütterung allerdings nicht in vollem Umfange bestätigen, wie auch andere Autoren (VERSÉ mit SCHILLING, ANITSCHKOW) die Blutdruckerhöhungen nicht in dem Maße wie SCHMIDTMANN sehen konnten. Dem stehen Untersuchungen von WESTPHAL³ gegenüber, welcher namentlich bei älteren Kaninchen durch Cholesterinverfütterung Blutdrucksteigerung erzielen konnte. Auch haben WESTPHAL und HERRMANN⁴ im Modellversuch an herausgeschnittenen Carotisstreifen eine stärkere und länger dauernde Kontraktion feststellen können, wenn der unispülenden Serum-Albumin-Thyroidlösung Cholesterin beigegeben war. Von Bedeutung ist hierbei jedoch auch der Eiweißgehalt der Lösung. Die Wirkung des Cholesterins erklären WESTPHAL und HERRMANN mit einer Adsorption an den Muskelfasergrenzschichten. Infolge erhöhter Oberflächenwirkung kommt es zur größeren Kontraktionsbereitschaft und infolge der abdichtenden isolierenden Eigenschaft des Cholesterins zu einer Erschwerung der Quellung und Dehnung. Somit läge das Wesen der Tonussperre in dauernd erhaltener Entquellung, welche durch das an der Oberfläche der Gefäßmuskulatur adsorbierte Cholesterin bewirkt würde. Der Nachweis von WESTPHAL⁵, daß alle Typen der primären Hypertoniker Hypercholesterinämie, daß dagegen konstitutionelle Hypotonie mit Hypocholesterinämie einhergeht, macht eine Abhängigkeit des Blutdrucks von einer Cholesterinwirkung doch sehr wahrscheinlich. SCHMIDTMANN⁶ konnte in neueren Versuchen zeigen, daß cholesterinämische Kaninchen viel empfindlicher gegen Adrenalin

¹ SCHMIDTMANN, M.: Experimentelle Studien zur Pathogenese der Atherosklerose. Virchows Arch. **237**, 1 (1922).

² THÖLLDTE, M.: Hypercholesterinämie, Blutdruck und Gefäßveränderungen. Beitr. path. Anat. **77**, 61 (1927).

³ WESTPHAL, K.: Untersuchungen zur Frage der Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdrucks. II. Experimentelle Erzeugung von arteriellem Hochdruck durch Cholesterinfütterung beim Kaninchen. Z. klin. Med. **101**, 558 (1925).

⁴ WESTPHAL, K. u. F. HERRMANN: s. Fußnote 3. III. Über den Einfluß des Cholesterins auf die Kontraktionsfähigkeit des isolierten Arterienstreifens. Z. klin. Med. **101**, 566 (1925).

⁵ WESTPHAL, K.: s. Fußnote 3. IV. Cholesterin als tonogene Substanz der genuinen Hypertention in Zusammenspiel mit anderen Entstehungsbedingungen. Z. klin. Med. **101**, 584 (1925).

⁶ SCHMIDTMANN, M.: Cholesterin und Blutdruck. Verh. dtsch. path. Ges. **1925** (20. Tag.), 118.

sind als normale, wie auch DEICKE¹ unter SCHMIDTMANN sah, daß die stärksten atherosklerotischen Veränderungen nur solche Kaninchen zeigen, bei denen während der Cholesterinfütterung auch eine Blutdruckerhöhung eintritt. Es ist die Wirkung des Cholesterins bei den verschiedenen Tieren so verschieden, daß auch noch andere Faktoren in Frage kommen müssen. Unter diesen ist das Eiweiß anscheinend von Bedeutung. DEICKE sah bei Leberfütterung besonders schwere atherosklerotische Veränderungen und bezieht diese auf die Mitwirkung von Eiweiß. Es dürfte sich hier um chemisch-physikalische Momente handeln, wie auch SCHMIDTMANN meint, daß das Cholesterin durch seine kolloidalen Eigenschaften eine Verstärkung blutdrucksteigernder Substanzen bedinge. ANITSCHKOW², der ja wohl mit über die größte Erfahrung auf diesem Gebiete verfügt, stellt auch neuerdings wieder in den Mittelpunkt des Arterioskleroseproblems die Störung des Cholesterinstoffwechsels. Hinzu treten noch prädisponierende Faktoren mechanischer, toxischer, nervöser usw. Natur.

Nach ASCHOFF muß man für die Menge der in der Gefäßintima abgelagerten Cholesterine den Grad der Hypercholesterinämie verantwortlich machen, andererseits ist aber die funktionelle Abnutzung von gleich großer Bedeutung für die Entstehung der Atherosklerose, zumal die geschädigten Gewebsteile für die Cholesterinverfettung besonders disponiert sind.

Die Intimaverfettungen der Aorta und anderen Gefäße können aber auch Teilerscheinungen einer allgemeinen Xanthomatose sein, welche namentlich bei Diabetes mellitus, wenn dieser zu starker Lipämie führt, dann auch bei Ikterus, schließlich bei allen mit Vermehrung der Lipoide im Blute einhergehenden Krankheiten auftritt. Man findet dann die doppelbrechenden Substanzen in erster Linie in den Endothelien der Blut- und Lymphbahnen abgelagert, in den Reticulumzellen der Milz und des Knochenmarks sind sie beobachtet worden. Es entstehen unter Umständen recht große Zellen mit einem wabigen Protoplasma, wie sie auch in der Umgebung von Eiterungen und entzündlichem Granulationsgewebe vorkommen.

Bei der allgemeinen Xanthomatose wird die Überlastung des Blutes mit Cholesterin als Ursache für die Lipoidinfiltration der Zellen angesprochen. HUECK ist aber der Meinung, daß die Hypercholesterinämie nicht Ursache, sondern lediglich Ausdruck einer Cholesterinretention sein kann. Von englischen Autoren hält WEBER³ eine Hypercholesterinämie überhaupt nicht für eine wesentliche Vorbedingung der Xanthomatose und nimmt vor allem bei xanthomatösen Geschwülsten und Granulomen eine örtliche Wirkung von Toxinen an.

Bei dem lokal auftretenden Xanthom genügt allein die Resorption der durch den Zellerfall freigewordenen Cholesterinester. Daß dieses aber bei bestehender Hypercholesterinämie noch viel hochgradiger, also auch vom allgemeinen Cholesterinstoffwechsel beeinflußt werden kann, geht aus Untersuchungen von ANITSCHKOW⁴ hervor, welcher experimentell bei Kaninchen eine hochgradige lokale Cholesterinesterverfettung erzeugen konnte, wenn er bei den Tieren neben lokalen Eiterungen noch eine Anreicherung des Blutes mit Cholesterin hervorrief. Ja, es traten Xanthomzellen auch bei aseptischen Entzündungen auf, bei denen ohne Cholesterinzufuhr sie niemals entstehen. Nach der Meinung von LUBARSCHE unter-

¹ DEICKE: Zitiert auf S. 1104.

² ANITSCHKOW, N.: Einige Ergebnisse der Atheroskleroseforschung. Verh. dtsch. path. Ges. 1925 (20. Tag.), 149.

³ WEBER, F. P.: Cutaneous xanthoma and „xanthomatosis“ of other parts of the body . . . and the Cholesterol Diathesis. London: H. K. Lewis u. Co. 1924.

⁴ ANITSCHKOW, N.: Über experimentell erzeugte Ablagerung von Cholesterinestern und Anhäufung von Xanthomzellen im subcutanen Bindegewebe des Kaninchens. Munch. med. Wschr. 1913, Nr 46, 2555.

stützen Zirkulationsstörungen, vor allem Lymphstauungen die Entstehung der Xanthomatose.

Wenn man nach den Untersuchungen von ANITSCHKOW annehmen muß, daß bei der Entstehung des sog. Pseudoxanthoms auch der allgemeine Cholesterinstoffwechsel von Bedeutung sein kann, so kommt man zu der Überzeugung, daß zwischen der allgemeinen Xanthomatose und den Pseudoxanthomen gar kein grundsätzlicher Unterschied besteht. Besonders bedeutungsvoll ist die Frage der Entstehung der Xanthomzellen bei den sog. Xanthomen, also Tumoren, welche Cholesterinester beherbergen. Die Untersuchungen der letzten Jahre haben ergeben, daß man nicht mehr von Xanthomen als von Tumoren mit spezifischem Bau sprechen kann. LUBARSCH¹ betont, daß es keine blastomatösen Xanthome, sondern xanthomatische Blastome gibt. Vor allem sind es Fibrome, Fibrosarkome und Riesenzellensarkome, in denen man Ablagerung von Cholesterinestern findet. Nachdem nun KIRCH² nachgewiesen hat, daß auch Lymphangiome und Endotheliome xanthomatös werden können, ist der Begriff des Xanthoms als eines selbständigen Tumors nicht mehr haltbar. KIRCH sah in drei seiner Fälle eine Cholesterinvermehrung des Blutes. Daß bei Vorhandensein von xanthomatösen Blastomen nicht immer eine allgemeine Xanthomatose vorkommt, erklärt KIRCH mit Lymphstauungen in den Tumoren, welche ihrerseits zu einer Stauung von Cholesterin führen. Hiermit kommt KIRCH³ zu der gleichen Auffassung, welche bereits LUBARSCH für die Entstehung der Xanthomatose vertreten hat.

In der Genese auf gleicher Stufe mit der lokalen und allgemeinen Xanthomatose steht der Greisenbogen. VERSÉ⁴ hat diese Frage selbst und durch seinen Schüler ROHRSCHEIDER⁵ experimentell geprüft und konnte bei Kaninchen durch Cholesterinölfütterung reichliche Ablagerung von Cholesterinestern nicht nur in der Cornea, sondern auch im Corpus ciliare, der Iris, den inneren Schichten der Sclera und Chorioidea erzeugen. VERSÉ spricht von Arcus lipoides corneae, den er bei Cholesterinölfütterung viel leichter erzeugen konnte als bei reiner Cholesterinfütterung. Neben der Cholesterinvermehrung im Blute spielen örtliche Momente eine große Rolle für die Entstehung des Arcus lipoides. Wie ROHRSCHEIDER unter VERSÉ nachwies, kann man ihn durch örtliche Reizung geradezu wandern lassen, wie er auf der anderen Seite beim Einwachsen von Gefäßen, wodurch günstige Resorptionsbedingungen geschaffen werden, spontan wieder verschwinden kann. VERSÉ hat uns durch seine Untersuchungen ein Mittel in die Hand gegeben, die Verfettungsvorgänge im Gewebe und die sie beeinflussenden Faktoren durch direkte Beobachtung genau verfolgen zu können. Zusammen mit dem Atherom und Xanthom bildet das Gerontoxon nach VERSÉ eine charakteristische Erscheinungsform der Bindegewebsreaktion bei der experimentellen Hypercholesterinämie.

Unter pathologischen Bedingungen sehen wir eine starke Cholesterinverfettung auch an den Nieren auftreten, namentlich in den sekretorischen Abschnitten, teilweise auch im Zwischengewebe. Diese Cholesterinesterverfettungen kommen in den späteren Stadien der glomerulotubulären Nephritis, vor allem aber bei der Erkrankung, die man wegen ihres hervorstechendsten Merkmales, der Verfettung,

¹ LUBARSCH, O.: Diskussionsbemerkung. Verh. dtsh. path. Ges. **1921** (18. Tag.), 147.

² KIRCH, E.: Über die Genese der blastomatösen Xanthome. Verh. dtsh. path. Ges. **1921** (18. Tag.), 144.

³ KIRCH, E.: Über cystische xanthomatöse Geschwülste und die Genese der xanthomatösen Geschwülste im allgemeinen. Beitr. path. Anat. **70**, 75 (1922).

⁴ VERSÉ, M.: Über einige Organveränderungen bei der experimentellen Lipocholesterinämie. Verh. dtsh. Path. Ges. **1923** (19. Tag.), 163.

⁵ ROHRSCHEIDER, W.: Experimentelle Untersuchungen über die infiltrative Verfettung der Cornea beim Kaninchen. Graefes Arch. **115**, 535 (1925).

als Lipoidnephrose bezeichnet, vor. Man faßt allgemein die Verfettung als infiltrativ auf. Stark diskutiert wird die Frage, ob diese Cholesterinverfettung Folge der hierbei meist zu beobachtenden Hypercholesterinämie oder Ursache derselben sei. M. B. SCHMIDT¹ vertritt die Ansicht, daß die gewöhnliche Nephrose erst infolge des erhöhten Cholesteringehaltes des Blutes zur Lipoidnephrose werde. Das Cholesterin fände dabei in den Fettröpfchen der Epithelien ein gutes Lösungsmittel. Nach ihm könnte bei jenen Nephrosen, die im Rahmen von Allgemeinerkrankungen oder infolge toxischer Einwirkungen entstehen, die Cholesterinentstehung koordiniert sein. Aber bei dem Übergang einer Glomerulitis ins subakute Stadium dürfte wohl die Nierenerkrankung Ursache der Cholesterinämie sein. In dem von M. B. SCHMIDT beobachteten einschlägigen Fall von akuter gelber Leberatrophie ist der Zusammenhang dadurch gegeben, daß eine mangelhafte Ausscheidung des Cholesterins durch die Leber für die Hypercholesterinämie und ihre Folgen verantwortlich gemacht werden muß.

Man kann durch Cholesterinölfütterung beim Kaninchen Nierenveränderungen erzeugen, die ganz dem Bilde der menschlichen Lipoidnephrose gleichen, wie LÖWENTHAL² dargetan hat. VERSÉ weist darauf hin, daß kleine Schrumpfungsherde, die man hierbei beobachten kann, nicht selten bei Kaninchen spontan vorkommen.

Neben diesen Cholesterinsteatosen kennt man in der menschlichen Pathologie jedoch auch Zustände der Cholesterinverarmung. In erster Linie kommen hierfür die Infektionskrankheiten in Betracht. Jedoch gilt auch hier, was bereits für die Hypercholesterinämien ausgeführt wurde: Gesetzmäßigkeiten gibt es nicht, sondern man findet nur *in der Regel* eine Verminderung des Blutcholesterins. Ebenso gut können Hypercholesterinämien beobachtet werden. Das hängt offenbar von der Art und Virulenz der Keime ab sowie der Reaktionsfähigkeit des Körpers. Hat letzterer in seinen Stapeln genügend Cholesterin zur Verfügung, so kann er es abgeben, so daß unter Umständen eine endogene Hypercholesterinämie eintritt. Es ist daher nicht richtig, wenn CHALATOW behauptet, daß es bei Infektionskrankheiten zu einer Hypercholesterinämie komme. Sie kann eintreten.

Die Bedeutung der Lipide bei Infektionen geht auch aus dem Verhalten der Nebennierenrinde bei diesen Krankheiten hervor. DIETRICH³ hat in mehreren Arbeiten auf die schweren Veränderungen des Interrenalorgans hingewiesen. Er beschreibt drei Formen von Veränderungen der Nebennierenrindenzellen bei Infektionen: 1. als Anfangsstadium und geringste Veränderung eine Aufsplitterung der Lipide, d. h. eine Verteilung in feinste Tröpfchen; 2. eine vakuoläre Degeneration, d. h. Hohlraumbildungen inmitten der Lipoidtröpfchen und 3. als schwerste Form eine wabige Degeneration, die durch Flüssigkeitsaufnahme in die Zellen zustande kommt und schließlich zum Untergang der Zellen führen kann. Alle drei Formen sind mit zunehmendem Lipoid- und damit natürlich auch Cholesterinschwund verbunden. DIETRICH spricht daher die Nebennierenrinde für einen Reaktionsort gegen infektiös-toxische Schädigungen an.

LEIPOLD hat in mehreren Arbeiten auf diese Verhältnisse hingewiesen und die Verarmung des Blutes und der Nebennierenrinde bei Infektionen damit erklärt, daß das Cholesterin mit Toxinen irgendwelche Verbindungen eingehe, wobei die Toxine abgesättigt und unschädlich gemacht würden, das Cholesterin aber

¹ SCHMIDT, M. B.: Zitiert auf S. 1121.

² LÖWENTHAL, K.: Zur Frage der Lipoidnephrose. Virchows Arch. **261**, 109 (1926).

³ DIETRICH, A.: Die Nebennieren bei den Wundinfektionskrankheiten. Zbl. Path. **29**, 169 (1918). — DIETRICH, A. u. H. STEGMÜND: Die Nebenniere und das chromaffine System. Handb. d. spez. path. Anat. u. Hist. von HENKE-LEIBARSCH **8**, 951 (1926) (zusammenfassende Darstellung mit Literatur).

verbraucht würde. Auch ASCHOFF hält es für wahrscheinlich, daß der Lipoidschwund in der Nebennierenrinde mit einer örtlichen Giftbindung zusammenhänge. Aus dieser auf Grund morphologischer Untersuchungen gewonnenen Kenntnis zog LEUPOLD den Schluß, daß man experimentell die Schutzwirkung des Cholesterins bakteriellen Infektionen gegenüber muß nachweisen können. In Untersuchungen, die er zusammen mit BOGENDÖRFER¹ ausführte, gelang es, diesen Nachweis der entgiftenden Wirkung des Cholesterins an Ratten und Mäusen zu erbringen. Reichert man die Tiere zunächst mit Cholesterin an und infiziert sie mit Staphylokokken, Streptokokken, Bac. anthrac., Pneumokokken usw., so erkranken die Tiere entweder gar nicht oder überleben die Kontrolltiere um eine beträchtliche Zeit. Die gleichen Erfolge hatten LEUPOLD und BOGENDÖRFER bei Kaninchen, denen sie die tödliche Dosis Diphtherietoxin beibrachten.

Es scheint aber nach Untersuchungen von KRAUSPE² diese entgiftende Wirkung keine für alle Bakterien oder deren Toxine gültige Erscheinung zu sein. Er konnte – allerdings in Reagenzglasversuchen – durch Zusatz von Cholesterin zu der Nährflüssigkeit zwar eine entgiftende Wirkung auf Tetanusbacillen, aber nicht auf Diphtheriebacillen feststellen. Letztere zeigten sogar ein besseres Wachstum. Wenn man nun auch nicht die Reagenzglasversuche einfach auf den Tierkörper übertragen darf, so scheint doch dem Cholesterin unter Umständen ein schädlichkeitssteigernder Einfluß zuzukommen.

Auf diese Schutzwirkung des Cholesterins Giften gegenüber ist ja von vielen Seiten aufmerksam gemacht worden. Bekannt ist der Nachweis ABDERHALDENS³ der Entgiftung von Kobragift durch Cholesterin. WACKER und HUECK⁴ ließen durch KÖHLER zeigen, daß bei Saponinvergiftung das Blut- und Nebennierencholesterin in gleicher Weise angegriffen wird, und daß Cholesterin durch Verbindung mit Saponin dieses unschädlich machen kann. Darauf beruht auch die Schutzwirkung des Cholesterins gegenüber der hämolytischen Wirkung des Saponins, wie RANSOM⁵ nachweisen konnte. Auch klinische Beobachtungen weisen auf die Schutzwirkung des Cholesterins bakteriellen Toxinen gegenüber hin. WACKER und BECK⁶ machen neben anderen darauf aufmerksam, daß cholesterinreich ernährte Kinder Infektionen gegenüber, wie Pyodermien, widerstandsfähiger seien.

Der Wirkungsmechanismus des Cholesterins ist hierbei ein komplizierter. Es scheinen vor allem physikalisch-chemische Vorgänge von Bedeutung zu sein. HANDOWSKY^{7,8} weist darauf hin, daß das Cholesterin durch seine Veresterung physikalisch und damit auch funktionell verändert werde, daß es ferner besonders intensiv Additionsverbindungen eingehe. Er wies nach, daß ein Teil des Cholesterins im Serum in einem durch das visköse Euglobulin geschützten Zustande sich befindet, ein anderer Teil nicht geschützt ist. Diese beiden Gruppen von

¹ LEUPOLD, E. u. L. BOGENDÖRFER: Die Bedeutung des Cholesterins bei Infektionen. Dtsch. Arch. klin. Med. **140**, 28 (1922).

² KRAUSPE, C.: Über die Einwirkung des Cholesterins auf Wachstum und biologische Fähigkeiten verschiedener Bakterien. Verh. dtsh. path. Ges. (20. Tag.), 140 (1925).

³ ABDERHALDEN u. E. R. LE CORNET: Die Beziehungen zwischen Cholesterin, Lecithin und Kobragift, Tetanustoxin, Saponin und Solanin. Z. exper. Path. u. Ther. **2**, 199 (1906).

⁴ WACKER, L. u. W. HUECK: Chemische und morphologische Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus. Arch. f. exper. Path. **71**, 386 (1913).

⁵ RANSOM, F.: Saponin und sein Gegengift. Dtsch. med. Wschr. **27**, 195 (1901).

⁶ WACKER, L. u. BECK: Zitiert auf S. 1097.

⁷ HANDOWSKY, H.: Über die kolloidale Struktur der Blutflüssigkeit, besonders über die Bedeutung des Cholesterins. Münch. med. Wschr. **1924**, Nr 22, 708.

⁸ HANDOWSKY, H.: Diskussionsbemerkung. Verh. dtsh. path. Ges. **1925** (20. Tag.), 158.

Cholesterin verhalten sich auch funktionell verschieden. Der vom Euglobulin geschützte Teil ist mehr hydrophil, der ungeschützte hydrophob, leichter von den Gewebszellen adsorbierbar und kann die Blutgefäße leichter verlassen.

Für die entgiftende Eigenschaft des Cholesterins, Sitosterins und seiner Derivate ist auch von SEEL¹ unter FLURY ein Beweis erbracht worden. Eine Schädigung des Herzens durch Stoffe mit vorwiegender Muskelwirkung, wie Bariumchlorid und Kupfersulfat, Chloralhydrat, Apomorphin, Aconitin und Gallensäure, kann durch Cholesterin- und Sitosterinpräparate aufgehoben bzw. wesentlich gebessert werden, der durch Muskarin hervorgerufene Herzstillstand kann selbst bei stärkster Konzentration des Muskarins und nach sehr langer Einwirkungszeit durch Cholesterin wieder beseitigt werden. Diese entgiftende Wirkung der Cholesterinpräparate führt SEEL auf eine adsorptive Verdrängung der Giftstoffe zurück. Da auch diejenigen Oxydationsprodukte des Cholesterins, bei denen die doppelte Bindung aufgehoben und die freie OH-Gruppe anderweit besetzt ist, gleiche Wirkung ausüben, kann eine rein chemische Erklärung der Wirkung auf Grund der doppelten Bindung und der freien Hydroxylgruppe des Cholesterins nicht ausreichen.

Es haben THANNHAUSER und HUECK in ihren Referaten auf die große Bedeutung des Cholesterins in seiner Membran- und Oberflächenfunktion hingewiesen. Hierin dürfte auch zum Teil, wie besonders neuere Untersuchungen von KRAUSPE² ergeben, die Beeinflussung des Ablaufs einer Infektion durch Cholesterin zu suchen sein. Er konnte zeigen, daß bei Anwesenheit oberflächenaktiver Stoffe (Galle, ricinolsaures Na) eine örtliche Infektion außerordentlich schwer verläuft, obwohl die Zellreaktion und Phagocytose stark gesteigert sind. Bei intravenöser Injektion jedoch wirken diese Stoffe hemmend auf die Infektion, unter Umständen sogar lebensrettend. Diesen Unterschied sucht KRAUSPE damit zu erklären, daß bei örtlicher Wirkung der oberflächenaktiven Stoffe die humoralen Abwehrkräfte durch Störung des kolloidalen Zustandes gehemmt würden, diese Hemmung aber bei intravenöser Injektion nur eine vorübergehende sei, weil die Menge der eingespritzten Substanzen im Verhältnis zur Gesamtmenge des Blutes gering und die Entwicklung der Speicherzellen im Blute ja eine besonders günstige sei. Wenn auch diese Vorgänge noch der Klärung bedürfen, so besteht doch eine Parallele zum Cholesterin insofern, als dieses als ein Körper, der die Oberflächenspannung erniedrigt, sehr oberflächenaktiv ist. In dieser Funktion kann man wohl eine Teilercheinung des komplizierten Vorgangs der entgiftenden Wirkung des Cholesterins erblicken.

Das Cholesterin hat als Lösungs- und Transportmittel für andere Lipide eine große Bedeutung, wie es deren selbst auch für seine eigene Lösung bedarf. Diese Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Lipiden sind für viele biologische Vorgänge, vor allem auch für das Zellenleben, von großer Bedeutung. Der Wirkungsmechanismus aber des Cholesterins ist in erster Linie ein physikalisch-chemischer. Die große adsorptive Fähigkeit, die Eigenschaft, die Oberflächenspannung herabzusetzen, die Isolierung gegenüber elektrischen Einflüssen, die Regulation der Ionenbewegung an der Zelloberfläche und des Ionenaustausches zwischen Zelle und Medium verleihen dem Cholesterin Wirkungsmöglichkeiten von heute noch nicht zu überschendenden Ausmaßen. Zu einem guten Teile dürfte

¹ SEEL, H.: Pharmakologische Untersuchungen in der Cholesterin- und Sitosterinreihe. Arch. f. exper. Path. **117**, 282 (1926).

² KRAUSPE, C.: Über experimentelle Beeinflussung von Infektionen und Immunitätsvorgängen. Verh. dtsch. path. Ges. **1927** (22. Tag.), 136.

auch die Beeinflussung von Wachstumsvorgängen — physiologischen und pathologischen — durch Cholesterin physikalisch-chemischer Natur sein.

Der Cholesterinstoffwechsel gibt uns noch viele Rätsel auf. Als eines der wichtigsten Probleme erachte ich die Frage, wie sich das exogene zum endogenen Cholesterin verhält. Die negative Cholesterinbilanz kann nur durch Lösung dieser Frage ihre Erklärung finden, wie auch die Beziehungen des Zell- und Organcholesterins zum allgemeinen Cholesterinstoffwechsel in diesem Problem verankert sind. Daß die Frage nach der funktionellen Bedeutung des Cholesterins, biologisch von gleicher Wertigkeit, nur mit den Problemen des Cholesterinumlaufes gelöst werden kann, ist eine Selbstverständlichkeit. Denn sowohl in den Säften als auch an den Oberflächen und im Innern der Zellen, die im Austausch mit der umgebenden Flüssigkeit stehen, erfüllt das Cholesterin seine Aufgabe.

Die Vitamine.

Von

W. STEPP

Breslau.

Mit 6 Abbildungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

ARDERHALDEN, EMIL u. HEINRICH SCHAUMANN: Beitrag zur Kenntnis von den organischen Nährstoffen mit spez. Wirkung. Pflügers Arch. **172**, 1 (1918). — ARON, HANS: Nährstoffmangel und Nährschäden. Erg. Med. **3**, 125. — ARON, HANS u. RICHARD GRALKA: Vitamine oder akzessorische Nährstoffe. Oppenheimers Handb. d. Biochemie, 2. Aufl., **6** (1924). — BERG, RAGNAR: Die Vitamine, 2. Aufl. Leipzig: S. Hirzel 1927. — EDDY, WALTER H.: The vitamine manual. Baltimore: Williams u. Wilkins Co. 1921. — FUNK, CASIMER: Die Vitamine, Ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie, 3. Aufl. München: J. F. Bergmann 1924. — HESS, ALFRED F.: Scurvy past and present. Philadelphia u. London: I. P. Lippincott Co. — HOFMEISTER, FRANZ: Über qualitativ unzureichende Ernährung. Erg. Physiol. **16 I**, 1 - 39; **II**, 510 - 589 (1918). — McCOLLUM, E. V. u. NINA SIMMONDS: The Newer Knowledge of Nutrition. Third Edition. New York: The Macmillan Company 1925; In deutscher Übersetzung von ELSE ASHER. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1928. — MELLANBY, EDWARD: Experimental rickets. Med. Research Council. London: Published by His Majestys Stationery Office 1921. — PLIMMER, VIOLET G. u. R. H. PLIMMER: Vitamins and the Choice of Food. London: Longmans, Green & Co. 1922. — Report on the present state of Knowledge of accessory food factors. Medical Research Council. Second edit. London: Published by His Majestys Stationery Office 1924. — RÖHMANN, F.: Künstliche Ernährung und Vitamine. Biochemie in Einzeldarstellungen. Bornträger 1919. — RICHARDSON, WILLIAM D.: The Distribution of Vitamines in Nature. Bulletin Nr 5. Issued by the Institute of Margarin Manufacturers, 1912. Munsey Building. Washington, D. C. — SCHAUMANN, HEINRICH: Die Ätiologie der Beriberi unter Berücksichtigung des gesamten Phosphorstoffwechsels. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **14**, Beih. 8 (1910) — Die Ätiologie der Beriberi. Ebenda **18**, Beih. 6 (1914). — SHERMAN, H. C. u. S. L. SMITH: The Vitamins. Amer. Chem. Society Monograph Series. New York: The Chemical Catalog Comp. Inc. 1922. — SJOLLEMA, B.: Ergebnisse und Probleme der Ernährungslehre. 1922. — STEPP, WILHELM: Einseitige Ernährung und ihre Bedeutung für die Pathologie. Erg. inn. Med. **15**, 257 (1917) — Über Vitamine und Avitaminosen. Erg. inn. Med. **23**, 66. Berlin: Julius Springer 1923 — Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Herausgegeben v. STEPP u. GYÖRGY. Berlin: Julius Springer 1927.

Allgemeiner Teil.

A. Entwicklung der Lehre von der qualitativ unzureichenden Ernährung.

Die Erkenntnis, daß eine Nahrung, trotzdem sie genügend Eiweiß enthält, die erforderlichen Calorien liefert und den Mineralstoffbedarf deckt, auf die Dauer unzureichend sein kann, geht im wesentlichen auf die letzten Jahrzehnte zurück. Und doch waren schon im Jahre 1881 im Laboratorium von G. BRUNGE in Basel von LUXIN Versuche ausgeführt worden, die zu dem Schlusse führten, „daß in der Milch außer Casein, Fett, Milchzucker und den Salzen noch andere

Stoffe vorhanden sein müssen, welche für die Ernährung unentbehrlich sind⁴. Diese wichtige Arbeit LUXINS fand leider keine Beachtung. Sie war ursprünglich zu dem Zwecke ausgeführt worden, die Schlußfolgerungen, zu denen FORSTER in seinen bekannten Experimenten mit ausgezogenen Fleischrückständen gekommen war, zu widerlegen. FORSTER hatte Hunde mit extrahierten Fleischrückständen und Tauben mit einem salzfreien Gemenge von Casein und Stärke ernährt. Das Eingehen der Tiere bei dieser Kost war nach FORSTER durch den Mangel an Salzen zu erklären, während BUNGE den Mangel an Basen in der Nahrung als das Entscheidende betrachtete, denen die Aufgabe zufalle, die bei der Verbrennung des Eiweiß entstehenden Säuren (Schwefel- und Phosphorsäure) zu neutralisieren. Auf BUNGES Veranlassung bereitete LUXIN daher aus Casein, Fett und Rohrzucker ein Nahrungsgemisch, dem soviel Natriumcarbonat zugesetzt wurde, als zur Neutralisation der aus dem Schwefel des Caseins entstehenden Schwefelsäure notwendig war, und verfütterte es an Mäuse. Der Zusatz von Natriumcarbonat hatte in der Tat einen gewissen Erfolg insofern, als die Lebensdauer dieser Tiere wesentlich länger war, als die der Kontrolltiere, aber nach spätestens 31 Tagen gingen sie doch zugrunde. Andere Versuche mit einem Futter, bei dem das Salzgemisch eine der Milchasche entsprechende Zusammensetzung hatte, fielen nicht besser aus, während frische eingedampfte Milch ein vorzügliches Ergebnis hatte.

Diese Versuche LUXINS, die als ein Vorläufer der Vitaminforschung zu betrachten sind, fanden, wie erwähnt, in jenen Jahren kaum Beachtung, und auch späterhin, als man versuchte, Tiere mit Gemischen reiner Nahrungsstoffe zu ernähren, wurde ihnen nicht die entsprechende Würdigung zuteil. Es ist das in gewissem Sinne verständlich, da sie alle negativ ausfielen. Bei der mangelhaften Technik, mit der damals gearbeitet wurde, und auf deren ständige Verbesserung, wie man später sah, es in so hohem Maße ankam, war ihre exakte Deutung nicht möglich, ja man stand den Ergebnissen ziemlich hilflos gegenüber. Die zahlreichen Arbeiten jener Zeit, denen vielfach die Frage nach dem Aufbau organischer Phosphorverbindungen zugrunde lag, und die sich an die Namen HALL, STEINITZ, LEIPZIGER, ZADIK und EHRLICH u. a. knüpfen, haben heute ausschließlich historisches Interesse.

Die Frage, ob die sog. Hauptnährstoffe allen Bedürfnissen des tierischen Organismus genügen, wurde erneut in Angriff genommen in Versuchen über *Fütterung mit lipoidfreier Nahrung* an Mäusen durch W. STEPP aus dem Jahre 1909. STEPP unterwarf eine für die Dauerernährung von weißen Mäusen gut geeignete Nahrung (mit Milch gebackenes Weizenbrot) einer erschöpfenden Extraktion mit Alkohol und Äther und zeigte, daß die Versuchstiere bei dieser Nahrung ausnahmslos nach spätestens $3\frac{1}{2}$ –4 Wochen zugrunde gingen. Da Zuzugabe von alkoholischen Extrakten aus Milchbrot den künstlich gesetzten Mangel auszugleichen vermochte, zog STEPP aus seinen Versuchen den Schluß, daß zur Aufrechterhaltung des Lebens außer den bekannten Hauptnährstoffen noch andere Substanzen, die wegen ihrer Löslichkeit in Lipoidlösungsmitteln in erster Linie an Lipide denken lassen mußten, unentbehrlich seien; ob und inwiefern hierbei auch echte Fette eine Rolle spielten, das zu entscheiden erforderte weitere Versuche. Wie STEPP in einer späteren umfassenden Arbeit, die im Jahre 1911 erschien, zeigen konnte, ist es *nicht* der bei der Extraktion eintretende Verlust an Fetten, der die Nahrung unzureichend macht; denn Ersatz der extrahierten Substanzen durch reine Neutralfette ist ohne jede Wirkung. Andererseits vermag tagelange Extraktion eines Futters mit Äther im SOXLETHschen Apparat, wobei alle freien Neutralfette in Lösung gehen, seine Nährleistung nicht im geringsten zu schädigen, was in dem gleichen Sinne

spricht. Von Wichtigkeit war ferner die Feststellung, daß es sich bei den fraglichen lebenswichtigen Stoffen nicht etwa um Mineralstoffe handelt (die durch den Alkohol in Lösung gebracht wurden) und daß sie durch langdauerndes Erhitzen zerstört werden.

Diese in den wichtigsten Grundzügen hier mitgeteilten Experimente STEPPS, die sich auf eine große Zahl von Einzelversuchen und zahlreiche Kontrollen stützten, lieferten den ersten exakt durchgeführten Beweis, daß außer den bis dahin bekannten sog. Hauptnährstoffen noch andere Stoffe, die sich durch Löslichkeit in Alkohol und Äther auszeichnen, unentbehrlich sind.

Im Jahre 1912 erschien eine umfassende Studie von G. F. HOPKINS, die, obwohl mit anderer Methodik arbeitend, die Versuche STEPPS voll und ganz bestätigen konnte. Junge, wachsende Ratten, die bei Fütterung mit einem aus reinsten Nahrungsstoffen zusammengestellten Gemisch nach kurzer Zeit ihr Wachstum einstellten und nicht mehr an Gewicht zunahmen, konnten durch eine kleine Menge frischer Milch (2 cem pro Tag) sehr rasch wieder zu normaler Entwicklung gebracht werden. Die gleiche Wirkung wie die Milch selbst hatte ein alkoholisches Milchextrakt. Diese Versuche ließen keine andere Deutung zu, als daß die *Milch neben den bekannten Nährstoffen noch andere bisher unbekannte Stoffe* (— *accessory food factors* —) enthält, die für normales Wachstum und Gedeihen unentbehrlich sind.

HOPKINS weist in seiner Arbeit darauf hin, daß er schon im Jahre 1906 den Gedanken ausgesprochen habe, daß für die Bedürfnisse des tierischen Organismus ein Gemenge der bekannten Nährstoffe nicht ausreichend sei; eine experimentelle Begründung konnte HOPKINS damals noch nicht beibringen. Seine Worte, die damals wenig Beachtung fanden, weil sie in einer wenig gelesenen Zeitschrift erschienen und sich auf keinerlei experimentelle Daten stützen konnten, kamen später vollauf zu ihrem Recht. Sie lauten:

„But further, no animal can live upon a mixture of pure protein, fat and carbohydrate, and even when the necessary inorganic material is carefully supplied, the animal still cannot flourish. The animal body is adjusted to live either upon plant tissue or other animals and these contain countless substances other than the proteins, carbohydrates and fats. Physiological evolution, I believe, has made some of these well nigh as essential as are the basal constituents of diet; lecithin for instance has been repeatedly shown to have a marked influence upon nutrition, and this just happens to be something already familiar, and a substance that happens to have been tried. The field is almost unexplored, only it is certain that there are many minor factors in all diets, of which the body takes account. In diseases, such as rickets, and particularly scurvy, we had for long years knowledge of a dietetic factor, but though we know how to benefit these conditions empirically, the real errors in the diet are to this day quite obscure. They are however, certainly of the kind, which comprises these minimal quantitative factors that I am considering. Scurvy and rickets are conditions so severe that they force themselves upon our attention, but many other nutritive errors affect the health of individuals to a degree most important to themselves and some of them depend upon unsuspected dietetic factors.“

In diesen wahrhaft prophetischen Worten ist die spätere Entwicklung der Ernährungslehre vorausgesagt.

Zu der Zeit, als die Arbeiten STEPPS und HOPKINS erschienen, wurde von anderen, das Problem „der künstlichen Ernährung“ bearbeitenden Forschern die Existenz neuer, bisher unbekannter Nährstoffe aufs schärfste verneint. Hier waren vor allem zu nennen RÖHMANN und von den Amerikanern TH. O. OSBORNE und L. B. MENDEL. Diese Autoren glaubten den Beweis erbracht zu haben, daß es möglich sei, Ratten — RÖHMANN arbeitete mit Mäusen — mit einem Futtergemisch, das aus sorgfältig gereinigten Nahrungsstoffen zusammengestellt ist, dauernd am Leben zu erhalten. Da machte HOPKINS der die Experimente von OSBORNE und MENDEL nachprüfte, auf dem internationalen medizinischen

Kongreß in London im Jahre 1913 die Mitteilung, daß er die Schlußfolgerungen der Amerikaner nicht bestätigen könne. OSBORNE und MENDEL mußten bei einer Wiederholung ihrer Versuche sich sehr bald davon überzeugen, daß auch sie andere Resultate bekamen, wenn sie ihre Nahrungsstoffe noch schärfer reinigten.

Damit war der Bann gebrochen, und die weitere Forschung konnte nun rasch vorwärtsschreiten; man sah jetzt klar, daß man es hier mit merkwürdigen, schon in kleinster Menge wirksamen, den Hauptnährstoffen — quasi als Verunreinigung — erstaunlich fest anhaftenden Substanzen zu tun hatte.

Zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang außerdem experimentelle Untersuchungen von MORO aus dem Jahr 1907. Dabei ergab sich, daß Meerschweinchen, die von den ersten Lebenstagen an ausschließlich mit Kuhmilch ernährt wurden, binnen wenigen Tagen unter toxischen Symptomen zugrunde gingen; daß es aber so gut wie regelmäßig gelang, die bedrohlichen Erscheinungen in kurzer Zeit wieder zum Schwinden zu bringen, wenn man den Tieren ausschließlich *Vegetabilien* (*dünn geschnittene Karottenscheiben*) als Nahrung verabreichte. Diese Beobachtung führte MORO seinerzeit zur Herstellung seiner Karottensuppe für ernährungsgestörte Säuglinge. Es ist heute sehr wahrscheinlich, daß auch dieses Versuchsergebnis im wesentlichen als Vitaminwirkung aufzufassen ist.

Etwa in die gleiche Zeit, zu welcher die Ernährungsphysiologie diese wichtigen Fortschritte gemacht hatte, fallen bedeutungsvolle Ergebnisse auf dem Gebiete der *Beriberi-* und *Skorbutforschung*, die geeignet waren, die neuen Ideen zu stützen und zu fördern. Schon Ende der 70er und Anfang der 80er Jahre wurde von Tropenärzten zum ersten Male der Gedanke ausgesprochen, daß die Beriberikrankheit auf einseitige Ernährung mit Reis zurückzuführen, mit anderen Worten, daß sie als Ernährungskrankheit zu betrachten sei. Freilich, eine klare Vorstellung über ihr Zustandekommen bestand damals noch nicht; die verschiedensten Theorien wurden aufgestellt, ohne daß eine von ihnen befriedigen konnte.

Da brachte die Entdeckung der Polyneuritis gallinarum durch den holländischen Arzt ELJKMAN im Jahre 1897 mit einem Schlage Licht in das Dunkel. Seine eigenen, sowie die auf seine Anregung ausgeführten umfassenden Untersuchungen zahlreicher anderer Tropenärzte und Forscher wie GRIJNS, AXEL HOLST, NOCHT, SCHAUMANN, FLETSCHER, VORDERMANN, FRASER und ELLIS, STRONG und CROWELL, um nur einige der bekanntesten Namen zu nennen, wiesen darauf hin, daß die Beriberi durch den Mangel eines spezifischen Stoffes in der Nahrung verursacht wird. Die Beriberi galt seitdem als Insuffizienzkrankheit („*deficiency disease*“ der Angelsachsen). Während ELJKMAN, der verdienstvolle Entdecker der experimentellen Beriberi, noch zu einer Zeit, wo die moderne Vitaminforschung schon rasch vorwärtsschritt, den „Nahrungsdefekt“ in den Mineralstoffen suchte, haben vor allem H. SCHAUMANN und CASIMIR FUNK das Verdienst, den Anstoß zur Suche nach der wirksamen Substanz gegeben und die ersten wichtigen Forschungen auf diesem Gebiete ausgeführt zu haben. Im Jahre 1912 prägte FUNK für die neu entdeckten Stoffe den Namen *Vitamine* und für die durch spezifischen Mangel an Vitaminen hervorgerufenen Krankheiten den Namen *Avitaminosen*.

Die Vitaminlehre, deren weiterer Ausbau nun besonders in den Händen amerikanischer und englischer Forscher lag, von denen nur HOPKINS, McCOLLUM und seine Schüler, dann OSBORNE und MENDEL, HOLST, SHERMAN, DRUMMOND, A. F. HESS, MELLANBY genannt seien, entwickelt sich nun rasch zu einem sowohl in der experimentellen Ernährungsphysiologie wie in der klinischen Medizin fest verankerten Wissensgebiet, das in kürzester Zeit mit fast allen Zeigen der Medizin in Verbindung trat und die größte praktische Bedeutung gewann. Entscheidenden Anteil an dem raschen Aufschwung der Vitaminforschung hatte

vor allem die *Entdeckung des experimentellen Skorbut*s durch AXEL HOLST. Ein deutscher Forscher, der allzu früh verstorbene Pädiater E. FREISE, erkannte die Barlowsehe Krankheit als kindlichen Skorbut; in Gemeinschaft mit GOLDSCHMIDT und FRANK studierte und beschrieb er die bei Mangel eines bestimmten Vitamins hervorgerufene Augenerkrankung als typische *Keratomalacie*. In den letzten Jahren wurde dann das Problem der *experimentellen Rachitis* von MELLANBY in Angriff genommen und in wirkungsvoller Zusammenarbeit von MCCOLLUM und SIMMONDS mit den Pädiatern SHIPLEY und PARK, sowie von SHERMAN und PAPPENHEIMER, A. F. HESS u. a. weitgehend gefördert; vor allem wurde gezeigt, daß bei der Entstehung der Rachitis eine ganze Reihe von Faktoren mitwirkt.

Als Mischform verschiedener Avitaminosen gilt heute die sog. *Segelschiffberiberi*. Noch nicht geklärt in ihrer Stellung zum System der Avitaminosen sind die *Pellagra* und die verschiedenen *Nährschäden* im Säuglingsalter.

B. Definition der Vitamine und Namengebung.

Für die neuentdeckten Nährstoffe, deren chemische Konstitution noch unbekannt ist, hat sich vorerst der Name Vitamine, der von FUNK vorgeschlagen wurde, eingebürgert. Nach der Definition von F. HOFMEISTER versteht man unter Vitaminen vorläufig eine Gruppe von organischen Nahrungsbestandteilen, die, im Pflanzen- und Tierreich in weiter Verbreitung vorkommend, weder den Eiweißkörpern, noch den Kohlehydraten, noch den Fetten streng zugerechnet werden können und trotz der kleinen Menge, in der sie in der Nahrung auftreten, für Wachstum und Erhaltung der tierischen Organismen unentbehrlich sind. Soweit man bis jetzt sagen kann, sind die einzelnen Vitamine chemisch höchst wahrscheinlich grundverschieden. Physiologisch dagegen zeigen sie in ihrer Wirkung vielfach ein sehr ähnliches Verhalten. Bei Tieren, die ihr Wachstum infolge Mangels an einem Vitamin eingestellt haben, kann das Wachstum durch Zufuhr des fehlenden Stoffes sehr bald wieder in Gang gebracht werden. Doch verhalten sich in dieser Beziehung die Vitamine nicht anders als Aminosäuren oder Mineralstoffe, die in einer Nahrung fehlen und deren Mangel nur durch Zufuhr eben des fehlenden Stoffes ausgeglichen werden kann. Man hat infolgedessen wiederholt darauf hingewiesen, daß eine unentbehrliche Aminosäure den Charakter eines Vitamins haben kann. Gegenüber einer solchen Auffassung könnte allerdings geltend gemacht werden, daß die Aminosäuren Substanzen von bekannter chemischer Konstitution sind, ebenso wie die Mineralstoffe, und wenn wir heute die Eiweißkörper nach ihrer biologischen Wertigkeit unterscheiden, so ist dadurch auf die Bedeutung der die einzelnen Proteine aufbauenden Aminosäuren hingewiesen. Sobald man den neuen Forschungen auf diesem Gebiet Rechnung trägt und insbesondere den Eiweißbedarf von dem Gesichtspunkte der Unentbehrlichkeit bestimmter Aminosäuren aus betrachtet, besteht keine Veranlassung, den Sonderfall des Mangels an bestimmten Aminosäuren getrennt von der Frage des Eiweiß zu behandeln, wobei hier schon zu bemerken wäre, daß beim *wachsenden* Organismus besondere Bedürfnisse vorliegen (Lysin). Und das gleiche gilt von den Mineralstoffen, für die das Gesetz des Minimums in neuerer Zeit gleichfalls eine große Bedeutung gewonnen hat, in besonderen Fällen sogar auch von den Kohlehydraten, die zumindest beim wachsenden Organismus oft schon in geringen Mengen wachstumsfördernd wirken.

Was den Vitaminen mit gewissen Aminosäuren und Mineralstoffen noch weiter gemeinsam ist, das ist die Tatsache, daß alle die genannten Substanzen, vom kalorischen Standpunkte aus betrachtet, wohl keine besondere Rolle spielen, wenn man dabei die indirekten Wirkungen, die ihnen zukommen, außer Betracht läßt.

Es erhebt sich nun die Frage, ob man an dem Begriff der Vitamine auch dann noch festhalten wird, wenn ihr chemischer Charakter aufgeklärt sein wird. Im Sinne der HOFMEISTERSCHEN Definition erscheint dies zweifelhaft; vielmehr müßte man die bisher als Vitamine bezeichneten Nahrungsbestandteile, je nach ihren chemischen Eigenschaften, zu den Fetten, zu den Eiweißkörpern, zu den Kohlehydraten, vielleicht sogar zu den Mineralstoffen rechnen. Die *unspezifische* Wachstumsförderung wäre in dieser Hinsicht auch noch kein zwingender Anlaß, den Vitaminbegriff weiter aufrechtzuerhalten, da sie fast sämtlichen Nahrungsbestandteilen eigen ist. Die Existenz eines „wachstumsfördernden“ Vitamins lehnen wir auch schon aus diesem Grunde ab. Demgegenüber möchten wir die *spezifisch*-biologische Wirkung der Vitamine, wie z. B. den antineuritischen Effekt des B-Vitamins, die Förderung des Knochenwachstums durch den Rachitisschutzstoff usw. besonders betonen, die uns trotz vorhandener chemischer Unterschiede eine zusammenfassende und gesonderte Betrachtung notwendig zu machen scheint. Von diesem Gesichtspunkte aus stellt dann der Vitaminbegriff keine vorübergehende, sondern eine dauernde Bereicherung der Ernährungslehre dar. Wir verstehen demnach unter Vitaminen *spezifisch*-biologisch *wirksame organische Nahrungsbestandteile*, fast von hormonartigem Charakter. So ließen sich auch gewisse Aminosäuren von *spezifisch*-biologischer Wirksamkeit — d. h. abgesehen von ihrem unspezifischen, wachstumsfördernden Einfluß — mit Recht zu den Nahrungsbestandteilen von Vitamineigenschaften rechnen. Die Mineralstoffe sollten jedoch, wie bisher, gesondert betrachtet werden.

Während FUNK die Bezeichnung Vitamine ursprünglich mit Rücksicht auf die von ihm studierten basischen Eigenschaften des Beriberischutzstoffes gewählt hatte, hat man sich später, nachdem der Name „Vitamin“ rasch populär geworden war, dazu entschlossen, die ganze Gruppe von neu entdeckten Stoffen Vitamine zu nennen, ohne Rücksicht darauf, ob sie chemisch etwas miteinander zu tun haben oder nicht.

Für die angelsächsische Welt hat DRUMMOND im Jahre 1920 vorgeschlagen, die bisherige Schreibweise „vitamine“ abzuändern in „vitamin“, da die Endung „ine“ im Englischen für chemisch gut charakterisierte Stoffe verwandt wird, während in der neuen Schreibweise der zur Zeit unbekannte chemische Charakter der neuen Nährstoffe zum Ausdruck kommt. Dieser Vorschlag hat allgemein Beifall gefunden und wurde auch von dem um die Vitaminforschung so hochverdienten Forscher E. V. McCOLLUM angenommen.

Von anderen Bezeichnungen hat am meisten Anklang gefunden die von F. G. HOPKINS gewählte: *akzessorische Faktoren der Kost* (*accessory food factors*). Im Anschluß an HOPKINS sprach F. HOFMEISTER von *akzessorischen Nährstoffen*, H. SCHAUMANN von *Ergänzungsstoffen*, H. ARON von *Extraktstoffen* und R. BERG von *Komplettinen*.

C. Die verschiedenen Formen von qualitativer Insuffizienz der Nahrung¹.

1. Allgemeines über den Nachweis der Unentbehrlichkeit einzelner Nährstoffe.

Wenn wir eine Tierart bei einer bestimmten Ernährungsform sich normal entwickeln und zu voller Entfaltung kommen sehen, wenn die Tiere in voller Gesundheit ihre normale Lebensdauer erreichen, wenn weiter ihre Nachkommenschaft bei derselben Kost in derselben vorzüglichen Weise gedeiht, so ist sicherlich

¹ Vgl. hierzu die grundlegenden Ausführungen F. HOFMEISTERS [Erg. Physiol. **16** (1918)], auf die im folgenden immer wieder Bezug genommen wird.

die Annahme berechtigt, daß in der betreffenden Nahrung alle organischen und anorganischen Nährstoffe, die diese Tierart unter den gegebenen Bedingungen benötigt, vorhanden sind. Ob in der Nahrung neben den unentbehrlichen Nährstoffen auch vielleicht entbehrliche vorhanden sind, darüber läßt sich zunächst nichts aussagen.

Die Frage nach den unentbehrlichen Nahrungsstoffen hat, wie bereits ausgeführt wurde, die Physiologen schon seit der frühesten Zeit der Ernährungsforschung beschäftigt. Die Untersuchungen, die sich mit ihrer Beantwortung befaßten, mußten freilich von vornherein mit erheblichen Schwierigkeiten rechnen. Einfache und übersichtliche Versuche verlangten als Voraussetzung, daß alle Stoffe, die in einer für das Leben ausreichenden Kost vorhanden sein müssen, bekannt sind. Denn nur auf diese Weise ist es in einer Serie von aufeinanderfolgenden Versuchen, in denen jeweils ein Stoff nach dem anderen ausgeschaltet wird, möglich, ein klares Bild zu bekommen. Dieser Weg war nun nicht gangbar, da wir weit davon entfernt sind, alle in einer vollwertigen Kost vorhandenen Stoffe ausreichend zu kennen.

Wie HOFMEISTER treffend ausführt, scheint zwar grundsätzlich die Unentbehrlichkeit eines einzelnen Nährstoffes leicht zu erweisen zu sein, indem man etwa in zwei Versuchsreihen eine Kostform *mit* und eine andere *ohne* den bestimmten Stoff prüft. Fällt der Versuch so aus, daß das eine Mal die Versuchstiere am Leben bleiben, das andere Mal zugrunde gehen, so ist eine eindeutige Antwort gegeben, ohne daß es dabei notwendig war, die Zusammensetzung der Kost sonst im einzelnen genau zu kennen.

Praktisch ist indes eine Versuchsanordnung dieser Art nicht so leicht durchzuführen, da die Ausschaltung *eines* Nahrungsstoffes, ohne daß damit gleichzeitig eine Veränderung der Nahrung sonst gegeben wäre, meist nicht möglich ist. Der einfachste und exakteste Weg, nämlich die Zusammenstellung einer Kost aus chemisch reinen Nahrungsstoffen mit Ausschaltung der einzelnen Komponenten, worauf wir schon hinwiesen, hat sich nur in sehr beschränktem Maße und nur zur Beantwortung gewisser Teilfragen als gangbar erwiesen. Geht man umgekehrt von einer Nahrung aus, deren Nährleistung als vollkommen ausreichend bekannt ist, und versucht, aus diesem Gemenge der verschiedensten Nährstoffe einen einzelnen herauszunehmen, so steht man vor neuen Schwierigkeiten. So gehen beispielsweise bei Anwendung chemischer Methoden (wie etwa bei Extraktion einer Nahrung mit einem bestimmten Lösungsmittel) neben dem Stoff, den man entfernen will, meist gleichzeitig andere Substanzen zu Verlust. Wirkliche Beweiskraft haben daher solche Ernährungsversuche nur, wenn neben dem Hauptversuch stets Kontrollversuche herlaufen, in denen durch Beifügung des ausgeschalteten Nahrungsstoffes der künstlich gesetzte Defekt der Nahrung mit Erfolg ausgeglichen wird; doch ist natürlich auch hierbei Voraussetzung, daß der ausgeschaltete Nahrungsbestandteil bekannt ist.

Diesen Schwierigkeiten gegenüber kann man in anderen Fällen die Frage nach der Unentbehrlichkeit eines Nahrungsbestandteiles verhältnismäßig einfach beantworten, wenn es möglich ist, eine Kost ausfindig zu machen, die von vornherein arm an dem betreffenden Stoffe ist. Dies gilt z. B. für gewisse anorganische Nahrungsstoffe, wie Calcium, Eisen usw., wobei man durch die chemische Untersuchung vollkommen sichere Aufschlüsse erhält.

2. Allgemeines über krankhafte Störungen als Folge mangelhafter oder fehlender Zufuhr von unentbehrlichen Nährstoffen.

Wenn von der Unentbehrlichkeit von Nährstoffen gesprochen wird, so soll damit zum Ausdruck gebracht werden, daß fehlende oder ungenügende Zufuhr

dieser Stoffe in der Nahrung auf die Dauer mit der Erhaltung der Gesundheit und des Lebens nicht vereinbar ist. Wie lange ein derartiger Mangel vertragen wird und in welchem Umfange krankhafte Störungen sich geltend machen, hängt von verschiedenen Umständen ab, einmal von dem Vorhandensein oder Fehlen eines Vorrats an dem betreffenden Stoff im Organismus, dann von dem Minimalbedarf und schließlich von seiner Bedeutung für besonders wichtige Organfunktionen. Es ergibt sich hieraus, daß die möglichen Formen von qualitativer Insuffizienz der Nahrung ganz verschiedene Krankheitsbilder im Gefolge haben können, verschieden nicht nur in bezug auf das zeitliche Auftreten, sondern auch in bezug auf die Art und Schwere der Symptome.

Das Minimum für die einzelnen unentbehrlichen Nährstoffe ist nicht nur für jeden einzelnen lebensnotwendigen Nährstoff, sondern auch für jede Tierart durchaus verschieden, wie wir denn überhaupt über die Unentbehrlichkeit der einzelnen Nährstoffe nur bei einigen wenigen Tierarten Näheres wissen. Es ist keinesfalls gestattet, die für eine Tierart gefundenen Tatsachen ohne weiteres auf andere zu übertragen; verläuft doch der intermediäre Stoffwechsel bei den einzelnen Tierarten vielfach ganz verschieden. Aber auch bei ein und derselben Tierart ist der Bedarf an lebenswichtigen Nährstoffen zu verschiedenen Zeiten und unter verschiedenen Bedingungen des Lebens verschieden, mit anderen Worten, *das Minimum ist keine unter allen Umständen gegebene Größe*. Die Ansprüche des wachsenden Organismus sind ganz andere wie die des ausgewachsenen, wieder besonders die Bedürfnisse hat der Zustand der Gravidität, ja sogar die verschiedenen Bedingungen, unter denen der normale, gesunde Organismus lebt, können, wie besonders neuere Forschungen auf dem Gebiete der Vitaminlehre gezeigt haben, *das Minimum entscheidend beeinflussen*.

Daß bei Tieren mit regem Stoffwechsel, wie z. B. kleinen Warmblütlern (mit großer Körperoberfläche), sich Störungen besonders rasch geltend machen, ist leicht begreiflich. Man hat daher auch derartige Tiere ganz besonders für solche Versuche bevorzugt.

Die Insuffizienzerscheinungen können je nach der Organfunktion, die durch das Fehlen bestimmter Stoffe in der Nahrung geschädigt wird, wie schon bemerkt, nicht nur sehr wechselnd früh auftreten, sondern sich auch in sehr verschiedener Weise geltend machen. Es ist leicht begreiflich, daß bei Fehlen eines bestimmten Stoffes in der Nahrung diejenige Organfunktion am ehesten Störungen aufweisen wird, für deren Zustandekommen eben jener Stoff von besonderer Bedeutung ist. So wird bei Chlormangel in erster Linie die Salzsäuresekretion des Magens leiden, bei Eisenmangel die Bluthildung, bei Calcium- und Phosphatmangel die Knochenbildung usw.

Im Gegensatz zu diesen charakteristischen und verhältnismäßig leicht erkennbaren Störungen wird Mangel an einem Nährstoff, der für eine ganze Reihe von Organfunktionen von ungefähr gleicher Wichtigkeit ist, ein nur wenig scharf umrissenes Krankheitsbild zur Folge haben. Im Vordergrund stehen dann mehr allgemeine Erscheinungen, wie Appetitlosigkeit, Schwäche, Abmagerung, Apathie, Erlöschen der Geschlechtsfunktionen; bei wachsenden Tieren ist der Stillstand im Wachstum ein Symptom, das sich bei den verschiedensten Formen der Nahrungsinsuffizienz fast immer einstellt.

Übrigens weisen die Bilder, die man bei Ausschaltung der verschiedensten Nährstoffe sich entwickeln sieht, fast alle neben bestimmten charakteristischen Zügen gewisse allgemeine Störungen auf, denen wir ebenso wie der Wachstumsstörung, immer wieder begegnen; ein Beweis dafür, daß es kaum ein Organ gibt, für dessen normale Funktion einer der lebenswichtigen Nährstoffe ganz entbehrlich wäre.

3. Überblick über die verschiedenen Formen von qualitativer Insuffizienz der Nahrung durch Mangel an den sog. Hauptnährstoffen.

a) Eiweiß und Aminosäuren.

Nach dem von v. RUBNER aufgefundenen Gesetz der Isodynamie können die drei Hauptnährstoffe Eiweiß, Fett und Kohlehydrate einander nach isodynamen Verhältnissen, d. h. nach gleicher Verbrennungswärme vertreten. Dieser Satz mußte mit der Einschränkung versehen werden, daß das Eiweiß niemals vollkommen ersetzt werden kann. Ein der Abnützungsquote entsprechender Betrag muß stets zugeführt werden, wenn nicht Körpereiweiß verloren gehen soll. Die Größe dieses Eiweißminimums ist seit vielen Jahrzehnten aufs sorgfältigste studiert worden.

In neuerer Zeit haben die Forschungen über die biologische Wertigkeit des Eiweiß die Frage des Eiweißminimums in ein ganz neues Licht gerückt.

Bei den Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel hat fast stets das Fleisch als Eiweißträger Verwendung gefunden, da man vorwiegend mit dem Hunde als Versuchstier arbeitete und hierbei das Fleisch sich als Eiweißquelle als besonders geeignet erwies. Man hat dabei häufig fälschlicherweise Fleischeiweiß und Eiweiß schlechthin einander gleichgesetzt. Dieser Übelstand wurde indes schon lange erkannt und das Bedürfnis nach Klarheit über die physiologische Wertigkeit der verschiedenen Eiweißkörper für die Ernährung machte sich sehr stark geltend. Immerhin dauerte es lange, bis eine einigermaßen zufriedenstellende Versuchsanordnung gefunden war. Die Schwierigkeiten lagen vor allem darin, daß man in dem Augenblick, in dem man vollkommen reine Eiweißkörper als Stickstoffquelle verwenden wollte, notgedrungen auch alle anderen Nährstoffe in reinem Zustand nehmen mußte, da fast alle der Ernährung dienenden Produkte des Tier- und Pflanzenreichs stickstoffhaltig sind. Die Aufgabe war also eigentlich keine andere als die, eine Nahrung aus reinsten Nahrungsstoffen künstlich zusammenzustellen. Nun war es aber niemals gelungen, Tiere mit einem solchen Gemenge länger als eine verhältnismäßig begrenzte Zeit am Leben zu erhalten; man war vielmehr zunächst darauf angewiesen, aus der längeren oder kürzeren Lebensdauer der Tiere, die sich bei Durchprüfung der einzelnen Eiweißkörper ergab, auf ihre verschiedene biologische Wertigkeit zu schließen.

Ein entscheidender Fortschritt in dieser Frage wurde erst erzielt, als TH. B. OSBORNE und L. B. MENDEL fanden, daß ein Gemenge aus reinsten Nahrungsstoffen, das für die Dauerernährung ihrer Versuchstiere unzureichend war, durch Beigabe von „*eiweißfreier Milch*“ vollwertig wurde.

Die Beigabe „*eiweißfreier Milch*“ ging von der Erwägung aus, daß in der Milch unbekannte, für das Leben notwendige Substanzen vorhanden sein müßten. Die eiweißfreie Milch wurde folgendermaßen hergestellt: Magermilch wurde durch Säurezusatz gefällt, das Casein abfiltriert, das Filtrat neutralisiert, gekocht und wieder filtriert. Das nunmehrige Filtrat wurde bei 70° zum Trocknen gebracht und gepulvert. Dieses Pulver enthielt also den ganzen Milchezucker, die Salze (nebst der zur Fällung des Caseins verbrauchten Salzsäure), außerdem eine kleine Menge stickstoffhaltiger Substanz.

Durch Einführung der eiweißfreien Milch in künstliche Nährstoffgemische war es nun möglich, die verschiedenen Proteine auf ihre biologische Wertigkeit zu untersuchen. Bei den mit großen Mitteln an einem ungeheuren Tiermaterial unternommenen Versuchen stellte sich heraus, daß der *Nährwert der einzelnen Eiweißkörper trotz guter Resorbierbarkeit und Ausnützbarkeit ein sehr verschiedener ist.*

Wenn wir mit HOFMEISTER zwischen *vollwertigen* und *unterwertigen Eiweißkörpern* unterscheiden, so wären zu den *vollwertigen* (die übrigens untereinander nicht als gleichwertig zu betrachten sind) zu rechnen: *Casein*, *Lactalbumin*, *Ovalbumin*, *Ovovitellin*, *Edestin* (Hanfsamen); zu den *unterwertigen* dagegen: *Glutin*, *Zein*, *Gliadin* und *Hordein*.

Bei einer von OSBORNE und MENDEL aufgestellten Reihe, in der die Eiweißkörper ihrer Wertigkeit nach geordnet sind, marschieren an der Spitze die aus dem Tierreich stammenden Produkte, denen wohl auch die Proteine des Fleisches und des Blutes zugezählt werden dürfen, den Schluß bilden die pflanzlichen Eiweißstoffe. Übrigens sind, wie wir sahen, nur eine kleine Zahl der bekannten Eiweißkörper als *unterwertig* zu bezeichnen.

Gegen die von OSBORNE und MENDEL angewandte Methode zur Prüfung der biologischen Wertigkeit der Eiweißkörper und gegen die damit gewonnenen Ergebnisse sind nun kürzlich ernsthafte Einwände erhoben worden. So hat SURE geltend gemacht, daß OSBORNE und MENDEL den Stickstoffgehalt der eiweißfreien Milch zu Unrecht vernachlässigten, da sie 0,2% Schwefel (organischer Natur) und daneben Tyrosin enthalte; das führe zu unkontrollierbaren Fehlern. Das *Lactalbumin* ist nach SURES mit exakter Methodik durchgeführten Untersuchungen, entgegen OSBORNE und MENDEL, *kein Eiweiß von hohem biologischen Wert*.

Nach SURE prüft man ein Protein auf „Unvollständigkeit“ am besten in der Weise, daß man es im Fütterungsversuch mit einem ebenfalls nicht vollwertigen Eiweißkörper kombiniert, wobei man allerdings darauf zu achten hat, daß der zweite Eiweißkörper die Aminosäure, deren Fehlen im Versuch festgestellt werden soll, gleichfalls nicht enthält, wohl aber sonst alle im ersten Eiweißkörper fehlenden oder ungenügend vorhandenen Aminosäuren. Zu diesem Gemenge wird nun die Aminosäure, deren Fehlen nachgewiesen werden soll, zugegeben.

Auf diese Weise konnte eine ganze Reihe von wichtigen Einzeltatsachen festgestellt werden, z. B. daß *Zein* die *Eiweißstoffe von Hafer gut ergänzt*, nicht dagegen von Mais, weiter daß *Gelatine den Mangel der Eiweißstoffe von Weizen und Hafer vortrefflich ausgleicht* usw. Für praktische Gesichtspunkte ist es von großer Bedeutung, daß *zwei (einzeln genommen) unvollständige Eiweißkörper einander unter Umständen sehr gut zu ergänzen vermögen*; doch muß das selbstverständlich erst in jedem einzelnen Falle untersucht werden.

Daß die verschiedene biologische Wertigkeit der Eiweißkörper mit ihrer Aminosäurenstruktur zusammenhängen würde, war ohne weiteres anzunehmen. Durch die auf den Untersuchungen von EMIL FISCHER sich aufbauende Ester-spaltung der einzelnen Eiweißkörper, um die sich besonders E. ABDERHALDEN und TH. B. OSBORNE verdient gemacht haben, sind wir heute weitgehend darüber unterrichtet, welche Aminosäuren an dem Aufbau der einzelnen Proteine beteiligt sind. Bei erheblichen quantitativen Abweichungen haben sich in den verschiedensten Eiweißkörpern fast stets die gleichen Aminosäuren wieder gefunden: Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Cystin, Serin, Ornithin, Lysin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Prolin und Histidin. *Nur in einzelnen Eiweißkörpern fehlen einige der Aminosäuren ganz, so im Leim und im Glutin das Cystin, das Tyrosin und das Tryptophan, während im Zein neben dem Tryptophan auch das Lysin vermißt wird.* Die Richtigkeit der naheliegenden Vermutung, daß die Unterwertigkeit eines Eiweißkörpers auf den Mangel an einzelnen Aminosäuregruppen zurückzuführen ist, hat sich nun in mehreren Fällen überzeugend beweisen lassen dadurch, daß es in Fütterungsversuchen gelang, durch Beifügung der fehlenden Komplexe das Nahrungsweiß vollwertig zu machen.

Die Feststellung einer verschiedenen physiologischen Wertigkeit der einzelnen Eiweißkörper besagt, daß der tierische Organismus (oder richtiger gesagt, die zur Prüfung der Frage verwandte Tierart) auf die Zufuhr ganz bestimmter Aminosäuregruppen mit der Nahrung eingestellt ist. Bleibt diese Zufuhr aus, so sind Störungen — Insuffizienzerscheinungen — die Folge, wobei bemerkt werden muß, daß sich die einzelnen Tierklassen hier ganz verschieden verhalten können. Die diesen Beobachtungen gegebene Deutung, daß die genannten Aminosäuren deswegen unentbehrlich sind, weil sie im Tierkörper nicht selbst gebildet werden können, ist wohl die nächstliegende. Jedenfalls steht sie mit keiner der bekannten Tatsachen im Widerspruch.

Von den Aminosäuren dieser Art, zu deren Bildung der Tierkörper anscheinend nicht befähigt ist, sind zunächst die Träger der aromatischen Gruppe, das Tyrosin¹ und das Tryptophan, sowie das Histidin zu nennen. W. A. OSBORNE hat daher den Tierkörper als „azyklopoietisch“ bezeichnet. Übrigens soll nicht verhehlt werden, daß die Behauptung, dem Tierkörper gehe diese Fähigkeit ab, wiederum bestritten worden ist, ohne daß freilich diese Anschauung Beifall fand. Die Frage nach dem Bedarf des tierischen Organismus an den einzelnen Aminosäuren wurde jüngst in sehr bemerkenswerten Untersuchungen von O. v. FÜRTH in Gemeinschaft mit LIEBEN, sowie von NOBEL und IDE in Angriff genommen. Sie fanden für den erwachsenen Menschen einen Bedarf an Tryptophan von etwa 2.5–3 g pro Tag, bei der Ratte entsprechend der relativ großen Körperoberfläche für die Gewichtseinheit einen im Verhältnis 3–6mal so großen Wert.

Eine andere, anscheinend ebenso unentbehrliche Aminosäure ist der Träger des nichtoxydierten Schwefels, das Cystin. Das Bedürfnis des Organismus nach Zufuhr dieser Gruppe ist leicht verständlich, wissen wir doch, daß im Stoffwechsel dauernd Schwefelsäure entsteht, während auf der anderen Seite die etwa mit der Nahrung aufgenommenen Sulfate der Reduktion nicht zugänglich sind; so kann zu Verlust gegangener Schwefel nur durch Zufuhr nichtoxydierten Schwefels ersetzt werden.

Als weitere, wenigstens für den wachsenden Organismus unentbehrliche Aminosäure wäre das Lysin zu nennen; indes ist seine Rolle noch ganz dunkel.

Die Tatsache, daß das Lysin gerade vom wachsenden, nicht aber vom ausgewachsenen Organismus benötigt wird, hat dazu geführt, diese Aminosäure als besonderen Wachstumsstoff zu betrachten. Diese Vorstellung ist aber wohl kaum mehr zu halten, nachdem wir heute wissen, daß jeder Nahrungsdefekt, so verschiedener Art er auch ist, gleichgültig, ob er organische oder anorganische Nährstoffe betrifft, sehr bald Einstellung des Wachstums herbeiführt. In dieser Beziehung hat Mangel an unentbehrlichen Aminosäuren die gleiche Bedeutung wie Mangel an Calcium oder Eisen oder aber Mangel an Vitaminen, wie später zu zeigen sein wird.

Auf einem etwas anderen Wege als dem des direkten Versuchs hat K. THOMAS ein Urteil über die biologische Wertigkeit des in der Nahrung enthaltenen stickstoffhaltigen Materials zu gewinnen gesucht, indem er feststellte, wieviel von dem zur Ausscheidung gelangten Stickstoff bei Zufuhr von reichlich stickstofffreier Substanz durch den Stickstoff der zugeführten Nahrungsmittel gerade ersetzt wird. Die Methode eignet sich durchaus zur Prüfung bestimmter Fragen am Menschen, dagegen vermag sie uns keinen direkten Einblick in den Bedarf des Körpers an Aminosäuren zu geben.

Es braucht wohl kaum hervorgehoben zu werden, daß es allein aus volkswirtschaftlichen Gesichtspunkten von größter Bedeutung wäre. Genaueres über

¹ Ob Tyrosin durch Phenylalanin ersetzt werden kann, ist noch nicht sicher entschieden.

die physiologische Wertigkeit der Eiweißkörper zu wissen, die sich in dem der Ernährung dienenden tierischen und pflanzlichen Material finden. Leider gestatten die zur Zeit vorliegenden Versuche noch nicht, sich hierüber ein vollkommen klares Bild zu machen. Nicht wenige Versuche stehen in ausgesprochenem Widerspruch zueinander. Die Erklärung hierfür liegt wohl darin, daß die Ergebnisse von Experimenten, die nicht unter völlig gleichartigen Bedingungen ausgeführt sind, nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden können. Es wurde schon mehrfach angedeutet, wie zahlreich die Faktoren sind, die bei der Beurteilung der Nährleistung eines Futters berücksichtigt werden müssen. So ist es beispielsweise nicht unwichtig, wie groß der Eiweißgehalt der Nahrung gewählt wird, d. h. wieviel Prozent des gesamten Calorienbedarfs durch Eiweiß gedeckt werden. Von erheblicher Bedeutung ist ferner die eingehende Prüfung

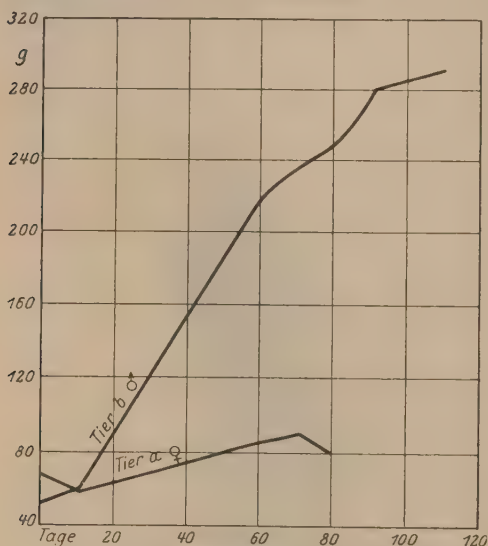


Abb. 44. Wachstumskurve bei a cystinfreier Kost, b cystinhaltiger Kost.

des Mineralstoffgehalts der Nahrung. Es ist beispielsweise denkbar, daß zur Erklärung eines unbefriedigenden Versuchsergebnisses eine Unterwertigkeit des geprüften Proteins angenommen wird, während in Wirklichkeit Mangel an bestimmten Mineralstoffen die Ursache ist.

So macht McCOLLUM darauf aufmerksam, daß der Gehalt des Weizens an Salzen keine konstante Größe ist, sondern von der Bodenbeschaffenheit abhängt. In der Tat weichen verschiedene Getreidesorten sehr erheblich in ihrem Mineralstoffgehalt voneinander ab.

Trotz mancher noch nicht geklärter Unstimmigkeiten weisen die neuen Forschungen über den Zusammenhang zwischen biologischer Wertigkeit und Aminosäurenstruktur der Eiweiß-

körper darauf hin, daß die Frage des Eiweißminimums heute eine Frage des Minimums an lebenswichtigen Aminosäuren ist.

Wegen der großen Bedeutung, die das Verhalten der Wachstumskurven bei den Studien über Vitamine gewonnen hatte, möge hier an Hand zweier Versuche gezeigt werden, wie wichtig es ist, genau über den Gehalt der verfütterten Eiweißkörper an den lebenswichtigen Aminosäuren unterrichtet zu sein, wenn man nicht schweren Irrtümern begegnen will.

Fütterungsversuch, der die Wichtigkeit des Cystins für das Wachstum zeigt¹.

Eine junge Ratte wird mit einer Kost ernährt, die arm an Cystin ist; in einem Kontrollversuch erhält eine andere Ratte die gleiche Kost mit Zusatz von Cystin.

Die steil ansteigende Wachstumskurve des mit Cystinzulage ernährten Tieres gegenüber der anderen bedarf keiner weiteren Erläuterung.

¹ Nach PHILIP B. HAWK: Practic. physiol. Chemist. P. Blakistons Son & Co., Philadelphia. 8. Aufl., S. 604—605.

	Hauptversuch	Kontrollversuch
Gekochtes Bohnenmehl	72,00	71,64
Cystin	0,00	0,36
Salzgemisch	4,00	4,00
Butterfett	15,00	15,00
Schweineschmalz	9,00	9,00

Fütterungsversuch, der die Wichtigkeit des Lysins für das Wachstum zeigt¹.

Zwei Futtermischungen werden im Fütterungsversuch geprüft. In beiden besteht die Grundnahrung aus Haferflocken, Stärke (oder Dextrin), Butterfett und einem Salzgemisch; das eine Mal wird das Gemisch ohne, das andere Mal mit Gelatinezusatz verfüttert; wie McCOLLUM zeigen konnte, sind *Haferflocken ausgesprochen arm an Lysin, während die Gelatine reich daran ist.*

	Hauptversuch	Kontrollversuch
Haferflocken	60,00	60,00
Gelatine	0,00	10,00
Dextrin und Stärke	30,30	20,30
Salzgemisch	4,70	4,70
Butterfett	5,00	5,00

Der Verlauf der Wachstumskurve ist in diesem Versuch ganz ähnlich wie in dem vorausgegangenen. Während das Tier mit dem Gelatinezusatz tadellos gedeiht und die Gewichtskurve steil ansteigt, sieht das Tier ohne Gelatine nach einiger Zeit ausgesprochen krank aus und die Gewichtskurve zeigt einen nur geringen Anstieg.

b) Kohlehydrate und Fette.

Die bekannten Versuche PFLÜGERS, in denen es gelang, einen Hund bei reiner Fleischkost (fettfreies Pferdefleisch) wochenlang im Stickstoffgleichgewicht zu erhalten, galten und gelten vielfach noch heute als Beweis dafür, daß – wenigstens beim Hund – eine *Ernährung mit Eiweiß allein ohne Kohlehydrate und Fette* möglich ist.

Ob angesichts der Erfahrungen, die die moderne Ernährungsphysiologie in den letzten Jahren gesammelt hat, dieser Satz noch aufrecht erhalten werden kann, erscheint sehr zweifelhaft. Wissen wir doch heute, daß selbst bei kleinen Tieren, die eine ungleich größere Oberfläche und deshalb einen regeren Stoffwechsel haben als Hunde, eine qualitativ unzureichende Nahrung erst nach vielen Wochen sich geltend machen kann. In wie viel höherem Maße gilt das vom Hund! Nun sind leider bei kleinen Tieren, wie Ratten und Mäusen, analoge Versuche, die einen Vergleich ermöglichen würden, unseres Wissens bisher nicht ausgeführt worden. In den Versuchen von WATSON wurde teils sehr fettes Ochsenfleisch (mit 46% Fett) oder nicht entfettetes Pferdefleisch (mit 14% Fett) verfüttert. Die Frage ist also noch nicht endgültig entschieden. Übrigens wäre, selbst wenn, wie wir einmal annehmen wollen, der Versuch gelänge, noch zu bedenken, daß der Versuch mit Fleisch nicht völlig überzeugend sein könnte, da das Fleisch niemals ganz glykogen- und fettfrei zu bekommen ist. Die Möglichkeit, daß zu einer vollkommenen Ernährung doch kleinste Mengen von Kohlehydraten und Fetten unentbehrlich sind, wäre auch mit diesen Versuchen nicht ausgeschaltet.

¹ Zitiert nach HAWK: Zitiert auf S. 1154.

Völlige Ausschaltung der Kohlehydrate scheint übrigens von der weißen Ratte ohne Schaden vertragen zu werden, wie OSBORNE und MENDEL zeigen konnten. Das von ihnen verwandte Futter bestand aus¹:

Casein	55,0
Butterfett	30,0
Schweineschmalz	15,0
Getrocknete Hefe	0,5, diese letztere täglich gesondert gefüttert.

Ratten mit diesem an Fett (45%) so überaus reichen Futter ernährt, gediehen ebenso gut wie Kontrolltiere bei folgender Nahrung:

Casein	20,0
Butterfett	15,0
Schweineschmalz	10,0
Stärke (oder Dextrin)	55,0
(Hefe)	0,5 täglich als Sonderzulage).

Die in der Hefe vielleicht in minimalen Spuren anwesenden Kohlehydrate dürfen wohl praktisch vernachlässigt werden².

Beim erwachsenen Menschen wird eine nahezu kohlehydratfreie Kost jedenfalls lange Zeit ohne ernstere Störungen vertragen. Doch tritt regelmäßig, wenn nicht sehr große Mengen von Eiweiß zur Deckung des Calorienbedarfs verwandt werden, eine Acidosis auf, die allerdings nur selten bedrohliche Grade erreicht.

Die folgende Tabelle nach v. NOORDEN zeigt den Einfluß der Kohlehydratausschaltung auf die Bildung der Acetonkörper.

Tag	Nahrung	Acetonkörper als β -Oxybuttersäure (g) berechnet
1	Eiweiß, Fett und Kohlehydrate . . .	0
2	Eiweiß und Fett	0,8
3	„ „ „	1,9
4	„ „ „	8,7
5	„ „ „	20,0
6	Eiweiß, Fett und Kohlehydrate . . .	2,2

Die Tatsache, daß bei reichlicherem Eiweißangebot die Acidosis ausbleibt, ist wohl damit zu erklären, daß die Kohlehydratgruppen des Eiweiß an die Stelle der Kohlehydrate treten.

Was hier gesagt wurde, gilt indes nur für den erwachsenen Menschen. Für das Kind und besonders das erste Kindesalter ist das Bedürfnis nach Kohlehydraten unverkennbar. Die Kohlehydrate sind hier durch andere Nährstoffe nicht zu ersetzen.

Die Frage nach der Möglichkeit einer Ernährung unter Ausschluß der Fette ist noch nicht nach allen Richtungen hin befriedigend geklärt. Zwar machen die Versuche von W. STEPP³ und neuerdings von I. C. DRUMMOND⁴ es in hohem Maße wahrscheinlich, daß der tierische Organismus die Zufuhr von Neutralfetten entbehren kann, eine endgültige Klärung ist indes erst zu erwarten, wenn die Darstellung der fettlöslichen Vitamine in reinem Zustande gelungen ist: hierauf wird weiter unten einzugehen sein.

Die Versuche über fettfreie Ernährung beim Menschen, wie sie von v. GROER unternommen worden sind, erlauben keine sicheren Schlußfolgerungen.

¹ Zitiert nach HAWK: S. 607. Zitiert auf S. 1154. In den beiden Futtermischungen ist die Menge des benutzten Salzgemisches nicht angegeben.

² OSBORNE, TH. B. u. L. B. MENDEL: Soc. exper. biol. and med. **18**, 136 (1921).

³ STEPP, W.: Z. Biol. **54**, 135 (1911).

⁴ DRUMMOND, I. C.: Biochemic. J. **13**, 81 (1919).

c) Mineralstoffe.

Da der Organismus in seinen Ausscheidungen dauernd Mineralstoffe verliert, die er zur Aufrechterhaltung der Zusammensetzung der Gewebe und Gewebsflüssigkeiten benötigt, so muß ständig entsprechender Ersatz mit der Nahrung zugeführt werden, wenn nicht der Körper an anorganischem Material verarmen soll. Freilich, welcher Art die Störungen sind, die dann auftreten, hängt davon ab, ob die verminderte Zufuhr *alle* Mineralstoffe oder nur *einen* bestimmten betrifft; im letzteren Falle kommt es darauf an, wie groß der Vorrat des betreffenden Stoffes im Körper, wie stark sein Verbrauch ist und schließlich darauf, welche Bedeutung ihm für bestimmte Organfunktionen zukommt. So liegt das Minimum für die einzelnen anorganischen Stoffe bei ganz verschiedenen Werten, über die bis jetzt nur sehr wenig bekannt ist. Bei einzelnen, wie beim Kalk, bei der Phosphorsäure, bei der Schwefelsäure geht die Ausscheidung auch bei völlig ungenügender Aufnahme ziemlich unverändert weiter. Bei anderen wieder, wie beim Eisen und beim Chlor, sinkt bei ungenügendem Angebot die Ausfuhr auf minimale Spuren oder sie erlischt ganz.

Es ist leicht begreiflich, daß bei Elementen, die in großen Vorräten im Körper angehäuft sind, wie das Calcium und die Phosphorsäure, ungenügende Zufuhr erst nach sehr langer Zeit Störungen im Gefolge hat. Ja, es kann sogar — und das gilt z. B. für das Eisen, wie M. B. SCHMIDT gezeigt hat — der spezifische Mangel sich erst in den folgenden Generationen geltend machen.

Doch hat dies wiederum nur für den ausgewachsenen Organismus Geltung. *Beim wachsenden Tier liegen die Verhältnisse ganz anders.* Der ständige Aufbau neuer Gewebssubstanz bedingt einen starken Bedarf an Mineralstoffen. Jede Störung der Zufuhr macht sich hier sehr rasch geltend. Das geht überzeugend aus Versuchen von OSBORNE und MENDEL hervor². *Junge Ratten stellen bei Entziehung von Calcium und Phosphorsäure³ aus der Nahrung sehr rasch ihr Wachstum ein,* während das Angebot an Natrium, Kalium, Magnesium und Chlor ohne Schaden auf ein Minimum reduziert werden kann (vgl. Abb. 45). Wie verschieden die einzelnen Tierarten gegen Mangel an Mineralstoffen reagieren, zeigt die Tatsache, daß *im Gegensatz zur Ratte Chlorhunger beim Hund sehr bald erste Störungen hervorruft:* Ablehnung jeder Nahrung, Erbrechen des mit der Schlundsonde eingegebenen Futters, nervöse Erscheinungen, wie Gleichgültigkeit gegen die Umgebung, auffallende Schreckhaftigkeit usw.

Mineralstoffmangel in der Nahrung kann sich also in der verschiedenartigsten Weise äußern. Das eine Mal macht sich der spezifische Mangel schon sehr früh-

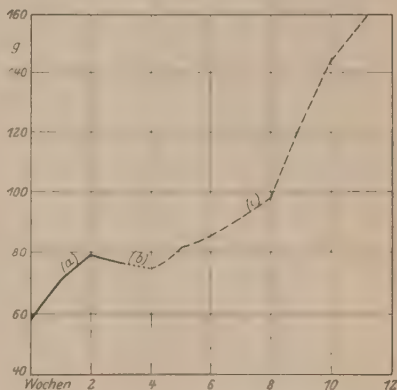


Abb. 45. Wachstumskurve bei einer Kost, in der a) Calcium und Phosphorsäure fehlt, b) nur Calcium fehlt, c) in der sowohl Calcium wie Phosphorsäure vorhanden ist. (Nach HAWK¹.)

¹ HAWK: Literaturangabe S. 1154, Fußnote 1.

² OSBORNE u. MENDEL: J. of biol. Chem. **34**, 131 (1918).

³ Die Entziehung von Phosphorsäure hat natürlich nur dann Erfolg, wenn auch organische Phosphorverbindungen, aus denen durch Verbrennung Phosphorsäure entsteht, in der Nahrung abwesend sind.

zeitig in auffälligen Störungen geltend, das andere Mal sind uncharakteristische Allgemeinstörungen die Folge. Sicher ist, daß Entziehung derjenigen Mineralstoffe, deren Ausscheidung unabhängig von der Zufuhr weitergeht, solange überhaupt das Leben besteht (in erster Linie also Calcium, Phosphorsäure und Schwefel), beim wachsenden Organismus sehr frühzeitig schwerwiegende Störungen auslöst. Schließlich – und hierauf wurde bereits hingewiesen – gibt es Mineralstoffe, deren Ausschaltung aus der Nahrung erst in der folgenden Generation sich geltend macht.

Es ist wichtig, die in so verschiedenen Formen und zu so verschiedener Zeit sich geltend machenden Folgen eines Mangels an Mineralien zu berücksichtigen (wobei die einzelnen Tierarten sich wesentlich unterscheiden), wenn es sich darum handelt, die Ursache der Insuffizienz einer Kostform zu ermitteln.

Zur Erläuterung des Gesagten diene ein *Versuch mit kalkarmer Kost* an Albinoratten von BERGEM, SMITH und HAWK¹. Diese Autoren verwandten die folgenden von McCOLLUM, SIMMONDS, PARSONS, SHIPLEY und PARK benutzten Kostformen:

	Kostform I	Kostform II
Rindsleber gedämpft und getrocknet . .	20,0	20,0
Casein	10,0	10,0
NaCl	1,0	1,0
KCl	1,0	1,0
CaCO ₃	0,0	1,5
Dextrin oder Stärke	65,0	63,5
Butterfett	3,0	3,5

Die mit der Kostform I, die ausgesprochen kalkarm ist, ernährten Tiere *a* und *b* zeigen eine schlechte Wachstumskurve, während das Kontrolltier *c* mit der Kostform II, die 1,5% CaCO₃ enthält, sich vollkommen normal entwickelt und an Gewicht zunimmt (vgl. Abb. 45).

4. Insuffizienz der Nahrung durch Mangel an Vitaminen.

In den vorangehenden Kapiteln wurde die Frage behandelt, inwieweit die sog. Hauptnährstoffe als für den Organismus unentbehrlich zu betrachten sind. Mit Sicherheit steht fest, daß der Tierkörper, und zwar besonders der im Wachstum begriffene, auf die Zufuhr bestimmter Aminosäuren angewiesen ist. Eiweißkörper, die die erforderlichen Aminosäuren enthalten, werden als physiologisch vollwertig bezeichnet. Unterwertiges Eiweiß genügt auch in großen Mengen den Bedürfnissen des Lebens nicht. Ob Kohlehydrate und Fette für den ausgewachsenen Organismus als unentbehrlich zu gelten haben, ist nicht ganz sicher, unzweifelhaft aber sind es die Kohlehydrate in der Wachstumszeit, und zwar besonders in deren frühesten Perioden. Als unentbehrlich sind weiter die Mineralstoffe zu bezeichnen, und auch für sie gilt die besondere Empfindlichkeit des wachsenden Tierkörpers.

Wäre mit den genannten Nährstoffen die Zahl der entbehrlichen erschöpft, so könnte es bei Einhaltung aller der im Laufe jahrzehntelanger Forscherarbeit als wichtig erkannten Versuchsbedingungen keinerlei Schwierigkeiten machen, aus den genannten Hauptnährstoffen Futtermischungen herzustellen, mit denen nicht nur die verschiedensten Versuchstiere am Leben erhalten, sondern auch junge Tiere aufgezogen werden können, ja es müßte sogar möglich sein, mehrere Generationen bei diesem Futter zu züchten.

¹ HAWK: Practical physiol. Chem., S. 609–610. Zitiert auf S. 1154.

Alle Versuche dieser Art, die von den verschiedensten Autoren, zum Teil im allergrößten Maßstabe, ausgeführt wurden, haben mit einem Fehlschlage geendigt. Bemerkenswert ist, daß die Zeitspanne, innerhalb welcher die Tiere zugrunde gingen, um so kürzer wurde, je schärfer gereinigt die Nahrungsstoffe waren, die zu der Futtermischung verwendet wurden.

Diese Beobachtungen drängten mehr und mehr zu der Annahme, daß außer den sog. Hauptnährstoffen noch andere, bisher nicht beachtete Substanzen zur Aufrechterhaltung der Gesundheit und des Wachstums unentbehrlich seien. Zur Gewißheit wurde diese Annahme, als sich nachweisen ließ, daß der Mangel einer aus reinsten Nahrungsstoffen zusammengesetzten Futtermischung durch Beigabe einer kleinen Menge Milch ausgeglichen werden konnte. In der Milch müssen also neben den bekannten Nährstoffen noch andere lebenswichtige Stoffe, die jenen an Bedeutung nicht nachstehen, enthalten sein. Das Verdienst, zuerst solche Versuche mit Gemischen reiner Nährstoffe einwandfrei durchgeführt und ihre große Bedeutung weitschauend erkannt zu haben, gebührt dem englischen Physiologen F. G. HOPKINS. Wir haben die im Jahre 1912 erschienene Arbeit, in der HOPKINS die schon in den Jahren 1909 und 1911 veröffentlichten Versuche STEPPS über lipoidfreie Ernährung bestätigen konnte, bereits eingehend erwähnt¹.

5. Spezielle Methodik des Nachweises der Vitamine und nähere Beweisführung für ihre Existenz.

Im allgemeinen entspricht die Methodik zum Nachweis der Vitamine ganz den Richtlinien, die in dem Kapitel: „Allgemeines über den Nachweis der Unentbehrlichkeit einzelner Nährstoffe“ gegeben wurden. Für den besonderen Fall des Vitaminnachweises hat sich die Benützung einer Grundnahrung, die aus einem Gemenge reiner Nährstoffe zusammengestellt wird, am besten bewährt. Die erfolgreiche Durchführung solcher Versuche hat allerdings die genaueste Berücksichtigung all der zahlreichen, von den Ernährungsphysiologen in den letzten beiden Jahrzehnten gewonnenen Erfahrungen zur Voraussetzung.

Als Nahrungseiweiß darf nur ein physiologisch vollwertiges Protein verwandt werden, d. h. ein Protein, unter dessen Aminosäurebausteinen keine als unentbehrlich erkannte Aminosäure fehlen darf. Dieses Protein soll etwa 15–20% des gesamten Calorienbedarfs decken. Daß die Calorienmenge an sich ausreichend sein muß, ist ebenso selbstverständlich wie die Forderung, daß diese den Versuchstieren nicht nur zur Verfügung stehen, sondern auch von ihnen aufgenommen werden muß. Vor allem gilt das für die erste Zeit eines Fütterungsversuches. Wenn, wovon weiter unten noch ausführlich die Rede sein soll, im weiteren Verlauf nach anfänglich guter Freßlust Nahrungsverweigerung eintritt, so ist dies in der Regel bereits als Krankheitserscheinung zu deuten. Zu beachten ist, daß nicht selten eine Nahrung deshalb verweigert wird, weil ihre *physikalische Beschaffenheit* unzweckmäßig ist. Ein Futtergemisch beispielsweise, das durch Trocknen eine glasharte Beschaffenheit angenommen hat, wird unter Umständen genau so verweigert oder doch nur ungenügend verzehrt wie eine breite Masse. Es empfiehlt sich bezüglich der Form, die man der Versuchskost gibt, die *Gewohnheiten der Tiere* sorgfältig zu berücksichtigen.

Neben der Nahrung selbst spielt bei Fütterungsversuchen die *Haltung* der Tiere eine sehr viel bedeutsamere Rolle, als vielfach angenommen wird. Vor allem müssen die Tiere in *gleichmäßig durchwärmten Räumen* gehalten werden,

¹ Siehe S. 1144–1145.

da sie — das gilt besonders für Ratten und Mäuse — gegen Temperaturschwankungen außerordentlich empfindlich sind. Diese machen sich ganz besonders im Winter und in den Übergangszeiten oft unangenehm geltend; ich habe es jedenfalls wiederholt erlebt, daß infolge der Abstellung der Zentralheizung über Nacht ganze Versuchsreihen von Mäusen vernichtet wurden. Daß für entsprechende *Sauberkeit* und *Trockenheit* der Käfige gesorgt werden muß, ebenso wie für entsprechende *Lüftung der Räume*, ist selbstverständlich, möge indes hier noch ganz besonders betont werden.

Von Käfigkonstruktionen für Versuche an Ratten ist im Laufe der Jahre eine ganze Reihe entstanden. Welche Art man bevorzugen will, ist Geschmacksache. Wichtig ist nur, daß die Luft von allen Seiten Zutritt hat und daß der Boden, der am besten aus einer Schale von Zinkblech besteht, leicht herauszunehmen und zu reinigen ist. Zur Bedeckung des Bodens diene eine Lage von geraspelttem Holz, außerdem gebe man etwas Holzwolle in den Käfig, damit die Ratten sich ein Nest bereiten können. Um das Futter vor Verunreinigungen zu schützen, füllt man es am besten in ein an Drähten an der Decke des Käfigs aufgehängtes Blechgefäß, das die Tiere leicht erreichen können. Der Zugang zum Futter ist nur möglich durch ein enges Loch, in das die Tiere ihren Kopf stecken müssen. Die Konstruktion des Wasserbehälters, wie er beispielsweise im McCOLLUMSchen Institut benützt wird und wie er sich hier sehr bewährt hat, erinnert an ein Gärungsröhrchen. Eine Verunreinigung ist unmöglich.

Die meisten Versuchstiere bedürfen, um gut zu gedeihen, auch des Lichts, nur Albinoratten und Mäuse vertragen sehr helle Räume und besonders direkte Besonnung schlecht. Für größere Tiere, wie z. B. Hunde, ist es bei lange dauernden Versuchen durchaus nicht gleichgültig, ob sie die Möglichkeit haben, sich in einem großen Käfig (oder außerhalb des Käfigs kurze Zeit täglich) Bewegung zu machen, oder ob ihnen auch die geringste Bewegungsmöglichkeit in einem sehr engen Käfig genommen ist. Über den *Einfluß* solcher Faktoren (wie *Luft*, *Licht*, *Körperbewegung*) auf das *Ergebnis eines Ernährungsversuches* ist man erst jüngst durch die Studien E. MELLANBYS, sowie NOËL. PATONS und FINDLAYS zur Rachitisfrage unterrichtet worden. Auch die Erfahrungen McCOLLUMS und

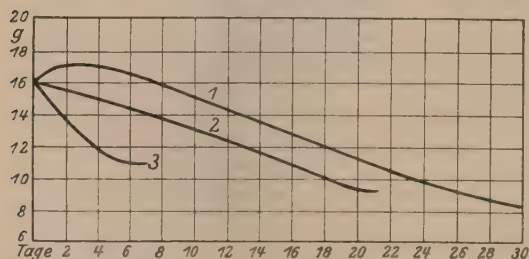


Abb. 46. Gewichtskurven. 1. Bei qualitativer Insuffizienz der Nahrung. 2. bei quantitativer Insuffizienz der Nahrung. 3. bei absoluter Inanition.

seiner Mitarbeiter, sowie von ALFRED F. HESS u. a. bei der Rattenrachitis zeigen einwandfrei, daß eine rachitis-erzeugende Kost die krankhaften Erscheinungen viel schneller zum Vorschein bringt, wenn die Tiere in einem dunklen oder halbdunklen Raume gehalten werden, als wenn direktes Sonnenlicht Zutritt hat.

Ein weiterer Punkt, der bisher nur wenig Beachtung gefunden hat, ist die *Art der Ernährung vor dem Versuche selbst*, d. h. die *Grundnahrung*, bei der die Versuchstiere gezogen werden. Ernährt man beispielsweise einen Stamm von Tieren, der zur Zucht Verwendung findet, besonders hochwertig, indem man etwa die Nahrung mit einem Zusatz von Lebertran versieht, so kann die *Nachwirkung des Lebertranzusatzes* sich noch während des darauf folgenden Fütterungsversuches geltend machen. Im McCOLLUMSchen Institut wurde, um ein Beispiel hierfür anzuführen, beobachtet, daß die bekannte

Rachitisiidät 3143, die in der Regel im Verlauf von 6-8 Wochen zur Entwicklung typischer Knochenveränderung führt, bei Tieren „versagt“, die in der Vorperiode Lebertran erhalten hatten¹. Es ist wichtig, sich solche Erfahrungen vor Augen zu halten, wenn es gilt, die Ergebnisse von Experimenten, die von verschiedenen Autoren unter verschiedenen Bedingungen ausgeführt wurden, miteinander zu vergleichen und Unstimmigkeiten aufzuklären.

Wir sind auf diese Frage so ausführlich eingegangen, da für den Nachweis der Vitamine vorläufig nur der Fütterungsversuch zur Verfügung steht und die Bedingungen, unter denen ein solcher ausgeführt wird, nicht scharf genug sein können. Es sei hier ferner noch besonders betont, was schon kurz angedeutet wurde, daß die verschiedensten Formen von Insuffizienz ganz gleichartige Störungen hervorrufen können. Bei wachsenden Tieren kann Wachstumsstillstand ebenso die Folge eines Mangels gewisser Aminosäuren (z. B. des Tryptophans, des Tyrosins, des Lysins usw.), wie des Mangels an Calcium, Phosphaten oder an Vitamin sein. Es ist daher von größter Bedeutung, daß die bereits erwähnte Forderung der Anwesenheit eines hochwertigen Eiweißkörpers und entsprechender Mineralstoffe erfüllt ist, wenn man Ausfallserscheinungen auf Vitaminmangel beziehen will. Beweisend ist freilich auch hier erst der Gegenversuch mit Zusatz geringer Mengen wirksamer Substanz.

Was die *Insuffizienzsymptome* selbst anlangt, auf denen sich der Vitaminnachweis aufbaut, so sollen an dieser Stelle vorwiegend die bei allen Formen von Vitaminmangel sich geltend machenden *Allgemeinerscheinungen* besprochen werden.

Bei den *kleinen Tieren* mit regem Stoffwechsel, die sich zu derartigen Fütterungsversuchen besonders gut eignen, hat sich die Beobachtung von *Lebensdauer und Körpergewicht* als besonders wichtig erwiesen, zumal man hier in der Lage ist, etwaige Veränderungen bei einer größeren Zahl von Tieren gleichzeitig festzustellen. Es hat sich gezeigt, daß bei qualitativer Insuffizienz der Nahrung sich der Gewichtsausfall erst nach einiger Zeit geltend macht (oft sogar erst nach vorübergehendem Anstieg), während bei quantitativer Insuffizienz die Kurve sich sofort gleichmäßig nach abwärts senkt. Es sei auf die beifolgenden Kurven von F. HOFMEISTER² verwiesen (Abb. 46).

In den Fällen, in denen bei qualitativ unzureichender Ernährung bald eine Gewichtsabnahme sich einstellt, was durchaus nicht immer der Fall zu sein braucht, beobachtet man ganz regelmäßig eine Verminderung der Freßlust. Zu der Frage, wie diese Erscheinung zu erklären sei, hat sich HOFMEISTER ausführlich geäußert. Wir lassen ihn am besten selbst zu Worte kommen³: „In jedem Falle, wo sich infolge einseitiger oder einförmiger Ernährung Nahrungsverweigerung einstellt, liegt eine Störung der das Hungergefühl vermittelnden Funktionen vor, und da diese Störung ebensogut durch ein Zuviel wie durch ein Zuwenig an einem bestimmten Nährstoff zustande kommt, erscheint sie einmal als Folge einer Intoxikation, das andere Mal einer Insuffizienz. Daß es sich im Falle der Insuffizienz nicht etwa um eine durch einseitige Inanspruchnahme erzeugte Übermüdung der Geschmacksorgane handelt (worauf man vielleicht das Abgegessensein beziehen könnte), läßt sich in bestimmten Fällen leicht nachweisen. So werden Tauben, die nach etwa 20 Tagen den vorgesetzten geschliffenen Reis verschmähen, durch intramuskuläre Injektion einer verschwindend geringen Menge Reiskleie- oder Hefeextrakt rasch dazu gebracht, das vorher abgelehnte Futter tagelang wieder mit größtem Appetit zu verzehren.“

¹ Persönliche Mitteilung von MISS SIMMONDS.

² HOFMEISTER, F.: Erg. Physiol. **16**, 524 (1918).

³ HOFMEISTER, F.: Erg. Physiol. **16**, 14 (1918).

Gegenüber der Gewichtskurve wird man der Lebensdauer der Versuchstiere nur eine geringere Bedeutung beimessen dürfen, es sei denn, daß man über ein sehr großes Versuchsmaterial verfügt, bei dem Zufälligkeiten eine geringe Rolle spielen.

Neben dem bei Vitaminmangel so häufig beobachteten Nachlassen der Freßlust und der damit verbundenen verringerten Nahrungsaufnahme, als deren Folge Gewichtsverlust auftritt, läßt sich bei den meisten Tieren noch eine ganze Reihe von anderen Erscheinungen feststellen. Es sind vorwiegend Symptome von seiten des *Nervensystems*, die in die Augen fallen. Bald beobachtet man Apathie, allgemeine Schwäche, Schlafsucht, Muskelzittern, bald das Gegenteil: fortwährende Unruhe, gesteigerte Erregbarkeit, woran sich dann ausgesprochene Nervensymptome wie Lähmungen, Krämpfe usw. schließen können.

Eine besonders charakteristische Prägung erfahren die *Ausfallserscheinungen beim noch wachsenden Organismus*. Das ist leicht begreiflich, denn Wachstumsstoffwechsel und Erhaltungsstoffwechsel sind verschiedene Dinge, oder anders gesagt, der Stoffwechsel des wachsenden Tieres besteht aus zwei Größen, nämlich erstens dem Stoffwechsel, der der Erhaltung des in einem gegebenen Moment vorhandenen Materials dient, und zweitens dem eigentlichen Wachstumsstoffwechsel, der durch die Bildung neuen Körpergewebes bestimmt ist. Der Bedarf an Nahrungsstoffen ist daher zu den verschiedenen Zeiten der Wachstumsperiode davon abhängig, welche Organe gerade im Vordergrund der Entwicklung stehen. Besonders in die Augen fallend sind die Verhältnisse beim Calcium und der Phosphorsäure, die mit Rücksicht auf den Aufbau des Skeletts vom wachsenden Tier in besonders großer Menge benötigt werden. Aber auch für alle anderen unentbehrlichen Nahrungsstoffe gilt das gleiche, und so erklärt es sich, daß Insuffizienzerscheinungen beim wachsenden Organismus sich viel rascher und charakteristischer geltend machen als beim ausgewachsenen.

Zum biologischen Nachweis „qualitativer Nahrungsdefekte“ eignen sich daher wachsende Tiere ganz besonders gut. Schon allein der bei Nährstoffmangel fast regelmäßig beobachtete *Wachstumsstillstand* ist ein Symptom, das für praktische Zwecke bei kritischer Bewertung anderer Erscheinungen sehr wertvoll sein kann.

Und doch sind Ergebnisse von Ernährungsversuchen nur dann als beweisend anzusehen, wenn der Gegenversuch mit Erfolg durchgeführt ist, d. h. wenn gezeigt ist, daß Ersatz des fehlenden Stoffes die auf seinen Mangel bezogenen Störungen auszugleichen vermag, wobei natürlich zu beachten ist, daß diese nicht zu weit gediehen, nicht „irreparabel“ geworden sein dürfen. Handelt es sich um bekannte Stoffe, wie Mineralstoffe (Chlor, Eisen, Calcium, Phosphat usw.) oder gewisse Aminosäuren, so ist die Durchführung des Gegenversuches nicht nur leicht, sondern vor allem auch einwandfrei möglich. Sehr viel schwieriger liegen dagegen die Verhältnisse bei den Vitaminen. Da ihre Isolierung bisher noch nicht geglückt ist, so besteht hier nicht, wie im Falle der bekannten Nährstoffe die Möglichkeit, den Beweis, daß ein Futter infolge Mangels an einem bestimmten Vitamin insuffizient ist, dadurch zu führen, daß man den Mangel der Nahrung durch Zufuhr des betreffenden Stoffes ausgleicht. Man muß sich damit abfinden, daß für den Gegenversuch an Stelle von reinen einheitlichen Körpern bestimmte Produkte der Pflanzen- und Tierwelt, evtl. auch Extrakte aus diesen zur Verfügung stehen, die allerdings in der Regel schon in sehr kleinen Mengen wirksam sind. Diese Eigentümlichkeit der Vitamine oder, richtiger gesagt, bestimmter Produkte des Tier- und Pflanzenreich, in kleinsten Mengen gewisse durch besondere Nahrung hervorgerufene Störungen zu beseitigen oder ihr Auftreten zu verhüten, während die Vertreter der bekannten Nährstoffe unwirksam sind, ist zur Zeit eigentlich das Entscheidende.

Am übersichtlichsten und überzeugendsten läßt sich der Beweis, daß es verschiedene Vitamine gibt, im Fütterungsversuch mit einem aus reinsten Nährstoffen zusammengestellten Gemisch zeigen. Verwendet man es ohne irgendwelche Beigaben, so nehmen die Versuchstiere sehr bald an Gewicht ab oder es tritt, wenn es sich um noch junge wachsende Tiere handelt, Stillstand des Gewichts und des Wachstums ein. Daneben machen sich die beschriebenen allgemeinen Erscheinungen und, je nach der Tierart, spezifische Störungen in verschiedenen starker Ausbildung geltend. Verabfolgt man nun an die Versuchstiere bestimmte Stoffe, wie z. B. Hefe oder Kleie (oder alkoholische Extrakte aus diesen Substanzen), entweder, indem man sie dem Futter beimengt oder indem man sie gesondert von der Hauptnahrung den Tieren reicht (wobei man sich natürlich davon überzeugen muß, daß sie auch wirklich gefressen werden), so beobachtet man sehr bald eine auffällige Wirkung der Zusätze. Soweit die Tiere mit der Nahrungsaufnahme nachgelassen hatten, zeigt sich erneute Freßlust, die abwärts gerichtete Gewichtskurve strebt wieder nach oben, bei wachsenden Tieren setzt wieder Wachstum und Gewichtszunahme ein. Auch im Aussehen und Verhalten der Tiere zeigt sich eine Veränderung in der Richtung nach der Norm. Erfolgt nun weiter normale Entwicklung, sind keinerlei auffällige Störungen vorhanden, zeigt auch die weitere Beobachtung an den Tieren keinerlei krankhafte Erscheinungen, so darf man annehmen, daß das Nahrungsgemisch durch den Zusatz ausreichend oder, wie man auch sagt, suffizient geworden ist. Ist jedoch die auf den ersten Zusatz erfolgte Besserung nur vorübergehend, kommt es sehr bald wiederum zu Gewichtsabnahme bzw. Gewichtsstillstand, so ist das Futter noch immer als „insuffizient“ zu betrachten. Wenn jetzt das Futtergemisch außer dem ersten Zusatz noch einen zweiten Zusatz aus anderem Material erhält, mit dem Erfolg, daß jetzt die Versuchstiere normales Gedeihen zeigen, dann darf mit größter Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß die zu dem Experiment verwandte Tierart zwei verschiedene Vitamine benötigt, und die Wahrscheinlichkeit wird zu Gewißheit, wenn die Vitaminzusätze auch in der umgekehrten Reihenfolge zu dem gleichen Ergebnis führen. Besonders durchsichtig und überzeugend wird die Beweisführung, wenn die auf spezifischen Mangel zu beziehenden Störungen in reiner Form zur Entwicklung kommen und durch die spezifische Wirkung der Zusätze zum Verschwinden gebracht werden. Die Frage, ob die Zusätze nur jeweils *einen* wirksamen Stoff oder einen Komplex von Stoffen enthalten, die immer zusammen vorkommen, ist zunächst verhältnismäßig belanglos; entscheidend jedoch ist die Tatsache, daß die Wirkung des einen Zusatzes durch die des anderen nicht ersetzbar ist.

In dieser Weise kann für verschiedene Tierklassen und Tierarten der Bedarf an Vitaminen ermittelt werden. Trotzdem bisher nur eine verhältnismäßig kleine Anzahl von Tieren in dieser Weise untersucht worden ist, steht schon fest, daß hier große Verschiedenheiten bestehen. Bei der ganz verschiedenen Art, in der sich der intermediäre Stoffwechsel in der aufsteigenden Tierreihe vollzieht, ist das nicht weiter verwunderlich.

6. Zur Frage der Bildung der Vitamine im Tierkörper.

Wenn die Frage, ob die ihrer chemischen Natur nach noch ganz unbekannten Vitamine im Tierkörper gebildet werden können, hier überhaupt aufgeworfen wird, obwohl sie zur Zeit nicht beantwortet werden kann, so geschieht das, um die hierfür grundsätzlich wichtigen Überlegungen zur Sprache zu bringen.

Von den chemischen Umsetzungen, die sich im Tierkörper während des Lebens abspielen, haben die Abbauprozesse, d. h. die mit stark positiver Wärme-

tönung verlaufenden Oxydationsprozesse in erster Linie das Interesse der Physiologen gefesselt, da gerade hierin ein entscheidendes Merkmal des tierischen Lebens gegenüber dem pflanzlichen Leben gesehen wurde.

Aber schon der naiven Betrachtung mußte sich der Gedanke aufdrängen, daß neben dem Zerfall hochmolekularer Substanzen im tierischen Organismus ein Umbau und Aufbau im größten Ausmaße statthaben muß, wenn man die chemische Zusammensetzung eines Tieres vergleicht mit dem chemischen Bau der Nahrung, von der das Tier lebt.

Abgesehen von einigen besonderen Fällen werden die aufgenommenen Nahrungsstoffe niemals in unveränderter Form in die Gewebe übernommen, sie müssen vielmehr erst entsprechend, zum großen Teile „artspezifisch“, umgebaut werden. Unter allen Umständen hat also der tierische Organismus außer der Zersetzung des Betriebsmaterials, die ihm die nötigen Calorien liefert, für Erhaltung der Organgewebe dauernd wichtige Arbeit zu leisten. Für diesen Zweck bedarf er der Zufuhr bestimmter chemischer Verbindungen, die er entweder direkt oder nach entsprechender Spaltung zum Aufbau verwenden kann.

In dem Kapitel über unentbehrliche Nährstoffe wurde ausführlich besprochen, welcher Weg für ihre Erforschung zur Verfügung steht. Man darf indessen nicht verkennen, daß die Feststellung der Tatsache, daß ein Nahrungsstoff unentbehrlich ist, noch nicht zu dem Schlusse berechtigt, daß der Organismus ihn nicht etwa zu bilden vermöchte. So kann beispielsweise Traubenzucker mit Leichtigkeit im Tierkörper gebildet werden, und doch führt völlige Ausschaltung der Kohlehydrate beim Menschen zu Störungen. Für den Hund ist die Bildung von Aminosäuren aus Ammoniak und Fettsäuren grundsätzlich erwiesen und doch ist eine Ernährung ohne Eiweiß (oder Aminosäuren) auf die Dauer unmöglich. Die bloße Möglichkeit einer Synthese besagt noch lange nicht, daß sie auch in dem nötigen Umfange geleistet werden kann. Aber noch aus einem anderen Grunde kann ein Nährstoff, obwohl er im Körper gebildet werden kann, als unentbehrlich zu gelten haben. Es ist denkbar, daß ihm eine wichtige Aufgabe bei der Verdauung und Resorption zukommt, in der er von keinem anderen Stoff ersetzt werden kann. In diesem Falle würde auch die Bildung der betreffenden Substanz in den Geweben selbst nichts nützen, solange damit die Folgen seines Fehlens im Magendarmkanal nicht beseitigt sind.

Wie steht es nun mit den Vitaminen? Sind sie unentbehrlich, weil sie vom Tierkörper nicht gebildet werden können, oder sind sie es nur deswegen, weil ohne ihre Anwesenheit das verwickelte Spiel der Verdauung und des Aufsaugungsvorganges schwer gestört wird? Diese Überlegung gilt natürlich für alle anderen unentbehrlichen Nährstoffe genau so wie für die Vitamine.

Eine befriedigende Beantwortung dieser Frage im einzelnen ist bisher noch nicht möglich gewesen. Nur eine verhältnismäßig kleine Anzahl von organischen Verbindungen kann mit mehr oder minder großer Sicherheit zu den *streng exogenen* Körperbestandteilen gezählt werden, worunter wir diejenigen chemischen Verbindungen verstehen, die nicht durch Umbau oder Aufbau aus anderen mit der Nahrung aufgenommenen Substanzen von Tierkörper gebildet werden können; daß sämtliche *anorganischen Substanzen*, die zu den regelmäßigen Bestandteilen der tierischen Gewebe gehören (mit Ausnahme derjenigen, die als Endprodukte kohlenstoffhaltiger Verbindungen entstehen), als streng exogen anzusehen sind, bedarf keiner weiteren Begründung.

Nach HOFMEISTER gehören weiter hierher die bereits genannten Aminosäuren mit der carbocyclischen Gruppe, das *Phenylalanin*, das *Tyrosin* (das allerdings vermutlich durch das Phenylalanin vertreten werden kann), das *Tryptophan* und die *Cystein*-Gruppe, der Träger des nicht oxydierten Schwefels im Eiweiß.

ferner wahrscheinlich das *Cholesterin*¹ und die Gruppe der Lipochrome (das *Carotin*, das *Lutein* u. a.).

Mit der Aufzählung dieser kleinen Zahl von Stoffen ist sicherlich die Liste der streng exogenen Körperbestandteile bei weitem nicht erschöpft. So erlaubt z. B. der gegenwärtige Stand unserer Kenntnis vom intermediären Stoffwechsel keine bestimmten Aussagen, in welchem Umfange die Neubildung von Aminosäuren, deren grundsätzliche Möglichkeit erwiesen ist (KNOOP, EMBDEN), tatsächlich statthat.

Bis vor kurzem hat das *Cholesterin* als Typus eines streng exogenen Nahrungsstoffes gegolten. Nun haben in letzter Zeit H. BEUMER und FR. LEHMANN² Versuche beigebracht, aus denen hervorzugehen scheint, daß das *Cholesterin* im Körper des Hundes gebildet werden kann. Nach THANNHAUSER und SCHABER³ steigt bei der Bebrütung des Hühnereis der Cholesteringehalt an, was im gleichen Sinne spricht; die Ausschläge in diesen Versuchen sind allerdings nicht groß.

Von den bisher genannten Stoffen interessierte bisher schon wegen möglicher Beziehungen zu den Vitaminen das *Cholesterin* (oder seine Vorstufe), das regelmäßig in allen Stoffen und Extrakten mit einem Gehalt an fettlöslichen Vitamin vorzukommen scheint. Inzwischen ist von A. F. HESS, STEENBOCK, ROSENHEIM, WINDAUS u. a. die Bildung des antirachitischen Vitamins aus einer dem *Cholesterin* nahestehenden Substanz, dem *Ergosterin*¹, durch ultraviolett Licht gezeigt worden. Auch für das antixerophthalmische Vitamin ist eine Verwandtschaft mit dem *Cholesterin* durch TAKAHASHI wahrscheinlich gemacht worden.

STEPP und WOENCKHAUS⁴ hatten bei Versuchen über die antirachitische Wirksamkeit der Vertreter verschiedener Lipoidklassen das *Cerebron* als wirksam befunden. Bei einer Nachprüfung der Versuche mit einem weitgehend gereinigten *Cerebron*präparat konnte jedoch STEPP⁵ in Gemeinschaft mit DE VEER diesen Befund nicht mehr erheben.

Andere exogene Körperbestandteile, von denen man Beziehungen zu den Vitaminen annehmen könnte, kennen wir nicht. Höchst wahrscheinlich aber sind die Vitamine selbst den streng exogenen Nährstoffen zuzuzählen, da sie bei bestimmten Tiararten nicht oder doch nicht in genügender Menge im intermediären Stoffwechsel entstehen. Sie gehören dazu „ebenso, wie die in kleiner Menge zugeführten, aber durchaus unentbehrlichen Eiweißbausteine, Cystin und Tryptophan“ (HOFMEISTER).

Was über die Unmöglichkeit der Vitaminsynthese im Tierkörper gesagt wurde, hat, wie aus neueren Untersuchungen hervorgeht, nur beschränkt Geltung. Die Tatsache, daß das Vitamin C nach den derzeitigen Anschauungen vom Organismus der Ratte in einem irgendwie nennenswerten Umfange nicht benötigt wird, spricht an sich weder für noch gegen die Möglichkeit einer Synthese. Nun konnte jüngst gezeigt werden, daß frische Leber von Ratten, deren Nahrung frei von Vitamin C war, ausgesprochen antiskorbutisch wirksam ist. Dieser Befund scheint freilich ganz in dem Sinne zu sprechen, daß die *antiskorbutische Substanz von der Ratte in der Tat gebildet werden kann*. Das Vitamin D kann mit Hilfe kurzwelliger Lichtstrahlen sogar im Reagensglas künstlich erzeugt werden (vgl. hierüber weiter unten).

¹ Vgl. weiter unten.

² LEHMANN, FR.: Z. exper. Med. **37**, 274 (1923).

³ THANNHAUSER u. SCHABER: Hoppe-Seylers Z. **127**, 278 (1923).

⁴ STEPP u. WOENCKHAUS: Arch. f. exper. Path. **111**, 149 (1926).

⁵ STEPP: Nicht veröffentlichte in Gemeinschaft mit Dr. DE VEER durchgeführte Versuche.

7. Krankhafte Störungen als Folge von Vitaminmangel in der Nahrung.

In einem früheren Kapitel über Methodik des Vitaminnachweises wurden bereits einige der wichtigsten Allgemeinerscheinungen, wie sie bei Mangel an Vitaminen in der Nahrung regelmäßig zur Beobachtung kommen, erwähnt.

Diese Insuffizienzsymptome, wie Nachlassen des Appetits, Körpergewichtsabnahme (bei wachsenden Tieren zunächst nur Gewichtsstillstand). Veränderungen von seiten des Nervensystems usw. sind nun — darauf muß nochmals ausdrücklich hingewiesen werden — durchaus nicht streng charakteristisch für Vitaminmangel in der Nahrung, sondern kommen bei den verschiedensten Formen von Mangel an lebenswichtigen Nährstoffen zur Beobachtung. Wie schon erwähnt, sehen wir sie in Fällen, wo das Nahrungseiweiß biologisch unterwertig ist (wenn also ein Mangel an unentbehrlichen Aminosäuren. Tyrosin. Tryptophan, Cystin usw. besteht), dann in Fällen, wo gewisse Mineralstoffe wie Chlor, Calcium, Phosphorsäure in ungenügender Menge zur Verfügung stehen. Es ist das Bild allgemeiner Inanition mit frühzeitigem Tod der Tiere, das solange schon bekannt ist, als man sich mit der Frage nach den unentbehrlichen Nährstoffen im Tierexperiment beschäftigt. Die Gleichmäßigkeit, mit der bei diesem Bilde der Nahrungsinsuffizienz die allerverschiedensten Organfunktionen beeinträchtigt sind, läßt darauf schließen, daß der fehlende Nährstoff nach den verschiedensten Richtungen hin unentbehrlich ist. Nicht selten tritt unter den beschriebenen allgemeinen Erscheinungen der Tod ein, noch bevor es zur Entwicklung charakteristischer Störungen gekommen ist. Hier verhalten sich die einzelnen Tierarten sehr verschieden, auch ist es von Bedeutung, ob es sich um einen absoluten Mangel an dem fraglichen Stoffe handelt oder ob wenigstens kleine Spuren zugeführt werden.

Die am frühesten erkannten und am genauesten studierten Insuffizienzsymptome sind die der *Beriberi* und des *Skorbuts*. Klinische Erfahrungen am Menschen und das Studium des Tierexperiments gingen hier Hand in Hand und gaben der Lehre von den Insuffizienzkrankheiten eine feste Grundlage.

Obwohl der spezifische Mangel an einem Vitamin bei verschiedenen Tierklassen ganz verschiedene Krankheitsbilder hervorrufen kann, finden sich doch bestimmte Symptomgruppen in großer Regelmäßigkeit immer wieder.

Da im speziellen Teile die spezifischen, jeweils charakteristischen Insuffizienzsymptome eingehend behandelt werden sollen, mag hier eine kurze vergleichende Zusammenstellung genügen.

Während man bis vor kurzem bei der Beriberigruppe die Erscheinungen von seiten des Nervensystems in den Vordergrund gestellt hat, muß man nach den Forschungen von MC CARRISON, KELLAWAY und KORENCHESKY annehmen, daß das Krankheitsbild mit Symptomen von seiten des *Magendarmkanals* einsetzt, dann entwickelt sich ein Zustand von Schwäche mit *Neigung zu Zirkulationsstörungen und Ödemen. Anämie, Temperaturerniedrigung*, und erst zum Schluß, gewissermaßen wie um das Krankheitsbild zu vervollständigen, machen sich die „*nervösen*“ Erscheinungen bemerkbar: Ataxie, Zwangsbewegungen, Lähmungen, Sensibilitätsstörungen usw., die, solange nicht spezifische Nerven-elemente endgültig zerstört sind, durch Zufuhr des mangelnden Stoffes wieder ausgeglichen werden können.

Das *Skorbutbild*, das durch die Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese und Knochenveränderungen gekennzeichnet ist, kommt merkwürdigerweise nur beim Menschen und bei bestimmten Tieren zur Beobachtung, von denen besonders das Meerschweinchen empfänglich ist; andere Tiere wie Ratten, oder soweit man weiß, die ganze Klasse der Vögel, sind gegen den Mangel dieses

spezifischen Stoffes völlig unempfindlich, eine Tatsache, die auf erhebliche Verschiedenheiten im intermediären Stoffwechsel deutet. Daß die BARLOWSche Krankheit als infantiler Skorbut hierher gehört, sei nur nebenbei erwähnt.

Neben diesen beiden zuerst eingehend studierten Bildern von Insuffizienzerscheinungen hat man späterhin noch gewisse *Augenveränderungen* (die *Xerophthalmie* und *Keratomalacie*) mit Sicherheit auf Vitaminmangel zurückzuführen und auch Beziehungen der Knochen- und Sexualdrüsenentwicklung zu bestimmten Vitaminen nachweisen können.

Daß die verschiedenen Insuffizienzerscheinungen in den verschiedensten Mischformen nebeneinander auftreten können, ist leicht begreiflich. Höchstwahrscheinlich ist die Reihe der auf Vitaminmangel der Nahrung zu beziehenden Störungen mit den bis jetzt bekannten nicht erschöpft. Vermutlich steht auch die *Pellagra* in irgendeiner Beziehung zu den Vitaminen.

8. Allgemeines über die Wirkungsweise der Vitamine.

Um die Frage nach der Wirkungsweise der Vitamine unbefangen prüfen zu können, empfiehlt es sich, von den Ernährungsbedingungen, von denen die Entstehung der *Beriberi* und des *Skorbuts* beim Menschen abhängt, auszugehen.

Die *Beriberi* kommt bekanntlich fast ausschließlich in Ländern, in denen bei der Beköstigung Reis die Hauptrolle spielt, in größerem Umfange zur Beobachtung. Durch sorgfältige Untersuchungen ist nachgewiesen, daß es vorwiegend der geschälte Reis ist, dessen Genuß die Krankheit herbeiführt, sobald ihm die Hauptaufgabe bei der Ernährung zufällt. Beim Schälen und Polieren des Reis geht neben der holzigen Fruchthülle das sog. Silberhäutchen und die ihm anhängende Aleuronzellenschicht zu Verlust. In dieser letzteren ist offenbar der lebenswichtige Stoff enthalten; denn, wenn — wie beim Dämpfen des Reis — die Aleuronzellenschicht durch eine Verkleisterung der obersten Stärkeschichten an das Reiskorn fixiert ist, verträgt der Reis die Schälprozedur ohne Schädigung, d. h. eine so behandelte Reissorte hat keinerlei krankmachende Wirkung.

Ebenso wie hier auf mechanischem Wege, kann in anderen Fällen durch besondere Eingriffe (Einwirkung von Wärme oder von chemischen Mitteln) eine Nahrung des lebenswichtigen Stoffes beraubt werden.

Während das Vitamin, auf dessen Fehlen in der Nahrung die *Beriberi* beruht, in weitester Verbreitung in der Natur vorkommt, so daß bei Verwendung natürlicher, nicht besonders vorbehandelter Nahrungsmittel niemals ausgesprochener Vitaminmangel zu befürchten ist, liegen die Verhältnisse für die Entstehung des *Skorbuts* ganz anders. Der antiskorbutische Stoff findet sich nur in frischen Geweben, und zwar besonders in grünen Pflanzen. Eine Nahrung, bei der frische tierische und pflanzliche Produkte fehlen, führt also die Gefahr des *Skorbuts* herbei.

Diese Tatsache müssen wir uns stets vor Augen halten, wenn wir einen Einblick in die Wirkungsweise der Vitamine gewinnen wollen.

In den Betrachtungen der vorausgegangenen Kapitel war die Anschauung vertreten worden, daß der Mangel von Vitaminen in der Nahrung deswegen zu krankhaften Störungen führt, weil die Vitamine für eine normale Funktion der verschiedensten Organe nicht entbehrt werden können, ihre synthetische Bildung im Körper selbst aber nicht möglich ist. Diese Vorstellung, die den Grundgedanken der sog. *Ergänzungstheorie* bildet, ist in ihren wesentlichen Zügen schon von ELJMAN, dem Entdecker der experimentellen Polyneuritis gallinarum, und von GRIGGS ausgesprochen worden. Fügt man geschältem Reis, dessen Genuß *Beriberi* im Gefolge hat, wieder Reiskleie bei, so verschwinden

die entstandenen Störungen in kürzester Zeit oder ihr Auftreten wird verhindert. Es handelt sich hier offenbar um eine *Schutzwirkung*, welche ganz analog derjenigen ist, welche von den in einem unterwertigen Proteid fehlenden Aminosäuren ausgeübt wird. Der einzige Unterschied ist der, daß im Fall des geschälten Reis der Stoff, der diesen zu ergänzen vermag, ein chemisch einstweilen nicht genau definierbares Vitamin ist (HOFMEISTER¹). Während indes den Versuchen mit unterwertigen Proteiden, deren Insuffizienz durch Zugabe der fehlenden Aminosäuren ausgeglichen wird, nur *eine* Deutung gegeben werden kann, nämlich die, daß die Insuffizienzerscheinungen auf das Fehlen dieser Substanzen zurückzuführen sind, käme zur Erklärung der Insuffizienzerscheinungen nach Genuß von geschältem Reis noch etwas anderes in Frage: Das seiner Aleuronzellenschicht beraubte Reiskorn könnte entweder selbst giftig wirken oder zur Bildung toxischer Produkte Veranlassung geben. Das spezifische Vitamin würde dann die Rolle des Gegengiftes spielen oder die Bildung toxischer Substanzen verhindern. Diese „Gift“- bzw. „Entgiftungstheorie“ hat in der Tat eine Reihe eifriger Anhänger gefunden.

Beide Theorien, die Ergänzungs- wie die Entgiftungstheorie, können ohne die Annahme nicht auskommen, daß der ergänzend oder antitoxisch wirkende Stoff im Tierkörper nicht gebildet werden kann, sondern von außen mit der Nahrung zugeführt werden muß. Es macht aber einen erheblichen Unterschied aus, ob man ihn — wie nach der Ergänzungstheorie — als einen unentbehrlichen Nahrungsstoff in dem gewöhnlichen Sinne oder als ein auf einen bestimmten Giftstoff eingestelltes Gegengift betrachtet; in letzterem Falle ist die Bedeutung des Vitamins eine beschränkte, d. h. es ist nur insofern als unentbehrlich anzusehen, als eine toxisch wirkende Nahrung vorliegt.

Die *Gifttheorie*, die in der ersten Zeit der experimentellen Beriberiforschung eine Reihe von namhaften Autoren zu Verfechtern hatte, ist durch die neueren experimentellen Forschungen über künstliche Ernährung in den Hintergrund gedrängt worden.

Von Anfang an standen ihr, wie HOFMEISTER treffend ausführt, Erfahrungen des täglichen Lebens entgegen. Wie sollte man annehmen können, daß allgemein verbreitete Nahrungsmittel, die bei unserer Ernährung eine wichtige Rolle spielen, giftig wirken? Bildet ja doch gerade der hochpolierte weiße Reis in Europa ein wichtiges Volksnahrungsmittel!

Man darf vielmehr verlangen, daß diejenigen, die von einer Giftigkeit des Reis sprechen, in der sonst üblichen Weise den Beweis hierfür erbringen. Das ist aber bisher nicht geschehen. Es ist weder gelungen, den Giftstoff in konzentrierter Form darzustellen, noch gelungen, durch Verabreichung noch so großer Mengen von Reis akute Vergiftungserscheinungen hervorzurufen. In jedem Falle erforderte vielmehr das Auftreten der krankhaften Erscheinungen den vorherigen wochenlangen Genuß des geschälten Reis. Hier fehlt also jegliche Analogie zu den Erfahrungen der Toxikologie.

Aber auch die andere Form der Gifttheorie stößt auf schwerwiegende Bedenken. Wenn, was zuzugeben ist, der Reis sehr leicht in Gärung gerät, so ist doch nicht zu verstehen, daß nur der geschälte Reis giftig sein soll, der ebenso leicht vergärbare ungeschälte Reis dagegen nicht. Auch die Wirkung des Vitamins ist auf diese Weise einer Erklärung nicht zugänglich, da eine antiseptische keinesfalls in Frage kommt. Das Entscheidende indessen, was zu einer *Ablehnung der Gifttheorie* ohne weiteres zwingt, ist die *Unmöglichkeit, die Heilwirkung einer intramuskulären Vitamineinverleibung auf die genannte Weise zu erklären.*

¹ Inzwischen ist ja der fragliche Stoff rein dargestellt worden.

Noch viel *größeren Schwierigkeiten begegnet die Gifttheorie beim Skorbut*. Man mußte hier schon annehmen, daß bei allen skorbutempfindlichen Tieren und beim Menschen nicht nur alle Cerealien, sondern überhaupt alle nicht aus frischen tierischen, pflanzlichen Geweben stammenden Nahrungsmittel toxisch wirken! Eine durch nichts begründete Annahme!

In der Tat sind in den letzten Jahren, besonders unter dem Eindruck der neueren Forschungen, die Stimmen, die für Gifttheorie der Avitaminosen eingetreten waren, verstummt. Von besonderer Bedeutung sind hier die Untersuchungen mit künstlich zusammengesetzten Nährstoffgemischen geworden. In den zahllosen Versuchen dieser Art, die mit den verschiedensten Kombinationen mit reinsten Nährstoffen durchgeführt wurden, konnte immer wieder die verhängnisvolle Wirkung des Fehlens gewisser Stoffe gezeigt werden. Die Unmöglichkeit der Annahme, daß die verschiedensten Nährstoffe — gleichgültig woher sie stammen — sofort giftige Eigenschaften annehmen, sobald man sie reinigt, wird durch alle diese Forschungen so recht ins Licht gerückt.

Besonderer Teil.

Die bekannten Vitamine und die experimentellen Avitaminosen.

Die Tatsache, daß die chemische Isolierung der einzelnen Vitamine bisher noch nicht gelang, ja, daß ihre chemische Natur vielfach noch ganz in Dunkel gehüllt ist, macht sich bei der Aufgabe, diese Nährstoffe gesondert abzuhandeln, sie in ihren Wirkungen gegeneinander abzugrenzen, ganz besonders störend bemerkbar.

So wenig heute noch von irgend jemand bezweifelt wird, daß es mehrere Vitamine gibt, von denen jedes seine besondere Aufgabe zu erfüllen hat, so groß sind andererseits die Schwierigkeiten, in einem gegebenen Falle mit Sicherheit zu behaupten, daß man es hier mit der Wirkung eines einzigen Vitamins zu tun hat. Denn im allgemeinen ist man auf das Arbeiten mit gewissen Naturprodukten als Quelle der Vitamine angewiesen und kann sich nur in besonderen Fällen bestimmter Extrakte bedienen. Aus den Ausfallserscheinungen, die sich einstellen, wenn gewisse Erzeugnisse des Tier- oder Pflanzenreichs in der Nahrung fehlen, und die verschwinden, sobald man kleinste Mengen der vorher fehlenden Stoffe als Beinahrung reicht, ziehen wir unsere bestimmten Schlüsse. In sehr zahlreichen Versuchen an den verschiedensten Laboratoriumstieren hat sich in Übereinstimmung mit den Erfahrungen unserer menschlichen Pathologie zeigen lassen, daß es Stoffe gibt, die nur für ganz bestimmte Ausfallserscheinungen das heilende Prinzip enthalten und daß es nicht möglich ist, durch Zufuhr auch noch so großer Mengen eines anderen auf eine weitere Ausfallserscheinung eingestellten *Heilfaktors* eine Wirkung zu erzielen.

Man darf aus diesen Erfahrungen also den wichtigen Schluß ziehen, daß es *vitaminhaltige Stoffe (oder Fraktionen) gibt, die die Träger nur einer einzigen Vitaminwirkung sind*. Aber es ist noch keineswegs der überzeugende Beweis erbracht (und er kann auch gar nicht erwartet werden, solange wir nicht mit reinen Stoffen arbeiten können), daß eine Vitaminfraktion, die eine bestimmte Heilwirkung zeigt und der wir deshalb ein bestimmtes Vitamin zuschreiben, nicht vielleicht auch noch von einem anderen Vitamin allerkleinste Mengen enthält.

Solange wir bei der Erforschung der einzelnen Vitamine und ihrer Wirkungen auf das Arbeiten mit unreinen Stoffen angewiesen sind, müssen wir uns stets vor Augen halten, daß die Deutung der beim Arbeiten mit ihnen erhaltenen Ergebnisse nur mit größter Vorsicht geschehen darf. Eine endgültige Klärung der Vitaminfrage wird erst in dem Augenblick möglich werden, in dem man in der Lage ist, mit vollkommen reinen Substanzen zu arbeiten.

Die Forschung kann indessen nicht warten, bis dieses Ziel erreicht ist, sondern muß versuchen, auf andere Weise zu einer Klärung der Frage zu kommen, inwieweit es möglich ist, die Existenz verschiedener Vitamine zu beweisen und deren Aufgaben im Tierkörper gegeneinander abzugrenzen. Ohne besondere Schwierigkeiten läßt sich eine Unterscheidung da treffen, wo die charakteristischen Ausfallerscheinungen an das Fehlen bestimmter Gruppen von Nahrungsmitteln oder Fraktionen aus diesen geknüpft sind, wie z. B. die Lähmungen der Beriberi an fehlende oder ungenügende Zufuhr von Stoffen, die sich in den Samen der verschiedenen Getreidearten finden, oder die Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese beim Skorbut an das Fehlen frischer Gemüse oder Früchte in der Nahrung usw. Hingegen kann man die Frage heute noch nicht befriedigend beantworten, ob auch die gegenüber den Hauptausfallerscheinungen mehr zurücktretenden Störungen auf Mangel an eben denselben Stoffen zurückzuführen sind oder ob man nicht an eine ganze Reihe von verschiedenen Stoffen zu denken hat, die in der Natur zusammengehen. Nach dem derzeitigen Stand der Forschung werden fünf verschiedene Vitamine unterschieden.

1. und 2. *Die beiden fettlöslichen Vitamine oder die Vitamine A und D* (das *antixerophthalmische* und das *antirachitische* Vitamin).

3. *Das wasserlösliche Vitamin B* oder *antineuritische* Vitamin.

4. *Das wasserlösliche Vitamin C* oder *antiskorbutische* Vitamin.

5. *Das Fortpflanzungsvitamin E*.

Neben diesen allgemein anerkannten Vitaminen (oder Gruppen von Vitaminen) verfechten FUNK und ARON mit allem Nachdruck die Existenz eines *wachstumsfördernden* oder *ansatzfördernden* Vitamins. Diese Anschauung hat bisher sehr geteilte Aufnahme gefunden; wir werden darauf noch zurückkommen.

A. Die beiden fettlöslichen Vitamine: Das antixerophthalmische Vitamin A¹ und das antirachitische Vitamin D².

Obwohl heute die volle Unabhängigkeit der beiden fettlöslichen Vitamine erwiesen ist, erscheint es zweckmäßig, sie im engen Zusammenhange zu besprechen. Fast durchweg kommen sie in der Natur nebeneinander vor, auch wenn ihre Konzentration meist verschieden ist, und nur selten begegnet man einem der beiden allein. Entscheidend für Trennung der beiden Stoffe wurde in erster Linie ihr sehr verschiedenes Verhalten gegenüber chemischen Eingriffen.

¹ Seltener gebrauchte Bezeichnungen sind: fettlöslicher Faktor A, lipoider Faktor A und andere mehr.

² FUNK versteht unter Vitamin D einen zuerst von ihm untersuchten, das Hefewachstum befördernden Stoff, dessen Existenz jedoch von vielen Autoren als nicht erwiesen betrachtet wird; wir bezeichnen hier, McCOLLUM folgend, den *antirachitischen* Stoff als *Vitamin D*.

I. Das antixerophthalmische Vitamin.

1. Die ersten Tierexperimente, die zur Entdeckung eines fettlöslichen und eines wasserlöslichen Vitamins führten.

Die Entdeckung des Vitamins A ist aufs innigste verknüpft mit den Experimenten, in denen zum ersten Male der Nachweis geführt wurde, daß die bis dahin bekannten Hauptnährstoffe zur Aufrechterhaltung des Lebens nicht ausreichen. Es sind dies vor allem die Experimente von W. STEPP, F. G. HOPKINS, E. V. McCOLLUM, THOMAS B. OSBORNE und LAFAYETTE B. MENDEL.

Der Gedanke, daß zur Aufrechterhaltung des Lebens neben den Hauptnährstoffen noch gewisse *fettähnliche* Stoffe unentbehrlich seien, ist zum ersten Male von W. STEPP auf Grund der in der historischen Einleitung bereits genannten Experimente im Jahre 1909 ausgesprochen worden. Freilich, einen vollkommen schlüssigen Beweis für die Lebensnotwendigkeit eines fettlöslichen Stoffes bedeuteten, wie man später sah, diese Experimente ebensowenig, wie die umfassenderen im Jahre 1911 mitgeteilten Versuche STEPPS und die 1912 publizierten Untersuchungen von HOPKINS; denn weder die von STEPP noch die von HOPKINS verwandte Methodik erlaubte die Unterscheidung zwischen fettlöslichem und wasserlöslichem Vitamin, da in den Versuchen STEPPS letzteres (wegen seiner Löslichkeit in Alkohol) gleichzeitig mit den fettlöslichen Stoffen der ursprünglichen Stammnahrung entzogen und in den Substitutionsversuchen zugeführt wurde.

Doch wird dadurch die Bedeutung der genannten Versuche nicht geschmälert, da sie, wie schon bemerkt, als die ersten zu betrachten sind, in denen bewußt von ernährungsphysiologischen Gesichtspunkten aus die Frage aufgerollt wurde, ob außer den Hauptnährstoffen noch andere Bestandteile der Nahrung als unentbehrlich anzusehen seien. Konnte durch sie die Grundidee als im bejahenden Sinne beantwortet gelten, so war zunächst nicht zu erschen, ob es sich hier um mehrere Stoffe bzw. um eine Reihe verschiedener Stoffgruppen handelte. Die Entscheidung hierüber war der weiteren Forschung vorbehalten.

Die Ergebnisse der Forschungen von STEPP und HOPKINS konnten bald von den bereits genannten amerikanischen Forschern McCOLLUM und seinen Mitarbeitern, sowie von OSBORNE und MENDEL bestätigt werden, allerdings erst nach mannigfachen Um- und Irrwegen. McCOLLUM sowohl wie OSBORNE und MENDEL hatten in zahlreichen Versuchen, meist an Ratten, die Frage geprüft, ob ein aus reinen Nahrungsstoffen zusammengesetztes Futtergemisch zur Aufrechterhaltung des Wachstums und der Gesundheit ausreichend sei. Die von OSBORNE und MENDEL aus ihren Experimenten anfänglich gewonnene Überzeugung, daß die gewöhnlichen Hauptnährstoffe alles in sich schlossen, was zur Befriedigung der Bedürfnisse des Tierkörpers notwendig war, mußte später, als langfristige Versuche ausgeführt wurden, wieder aufgegeben werden. Um die gleiche Zeit hatte McCOLLUM ähnliche Ernährungsversuche, allerdings mit etwas abweichender Futterzusammensetzung, erfolgreich durchgeführt, d. h. seine Tiere gediehen vorzüglich. Wie war nun dieser Widerstreit der Versuchsergebnisse zu erklären? McCOLLUM legte sich bei der Nachprüfung der Versuche von OSBORNE und MENDEL die Frage vor, ob vielleicht dem in seinen Versuchen verwandten Butterfett eine besondere Bedeutung zukomme, und es gelang ihm gemeinschaftlich mit Miß DAVIS zu zeigen, daß *Butter- und Eigelfett* von ausgesprochen günstigem Einfluß auf das Wachstum ihrer Versuchstiere war, während *Oliveneöl und Schweineschmalz* sich als *gänzlich unwirksam* erwiesen.

Ähnliche Beobachtungen, wie die von McCOLLUM und DAVIS wurden kurze Zeit darauf von OSBORNE und MENDEL mitgeteilt. Die Angaben STEPPS und HOPKINS' waren damit in vollem Umfange bestätigt.

Bei der Fortsetzung dieser Arbeiten, wobei die verschiedenartigsten Nahrungsgemische Verwendung fanden, stellte sich nun heraus, *daß für ein normales Wachstum nicht nur die Anwesenheit solcher Fette, wie Butter-, Eigelb usw., erforderlich war, sondern die Anwesenheit noch einer anderen bisher unbekannten wasserlöslichen Nährstoffgruppe*, die sich anfangs nur deshalb dem Nachweis entzogen hatte, weil sie als „Verunreinigung“ eines Hauptnährstoffes (in den Versuchen von McCOLLUM des Milchezuckers) nicht beachtet worden war.

So wurden also die Arbeiten, die die besondere Wirkung bestimmter Fette zeigten, gleichzeitig Anlaß zur Entdeckung — richtiger gesagt nochmaligen Entdeckung — des wasserlöslichen Vitamins B; denn es besteht heute wohl kein Zweifel, daß der „wachstumsfördernde, wasserlösliche Faktor B“ nichts anderes ist als der Beriberischutzstoff der Tropenärzte. Die Untersuchungen der Amerikaner bildeten, gerade weil sie von gänzlich anderen Gesichtspunkten ausgegangen waren, eine besonders bedeutungsvolle Bestätigung des im Anschluß an die Entdeckung EIJKMANS durchgeführten zahlreichen experimentellen Arbeiten.

2. Die Entwicklung der weiteren Erforschung des fettlöslichen Vitamins und der durch sein Fehlen hervorgerufenen Ausfallserscheinungen.

Einen entscheidenden Schritt vorwärts machte die Erforschung des Vitamins A erst, als man das Vorkommen des B-Stoffes genauer studiert hatte und in der Lage war, Fraktionen darzustellen, die vorwiegend nur ein Vitamin und von anderen höchstens Spuren enthielten.

Schon die ersten Arbeiten, die sich an die Versuche über die verschiedene Wirkung der einzelnen Fette anschlossen, förderten wichtige Ergebnisse zutage. Es zeigte sich, *daß neben Butter- und Eigelbfett eine ganze Reihe von anderen tierischen Fetten gleichfalls wachstumsfördernd wirkt, so das Fett drüsiger Organe, wie Leber und Niere, ferner der Lebertran; als gänzlich unwirksam erwiesen sich Schweineschmalz, Oliven- und Mandelöl. Weiter konnte festgestellt werden, daß der „wachstumsfördernde“ Faktor an die Ölfraction gebunden sei: absoluter Alkohol wurde bei 40° mit Butterfett gesättigt und in eine Kältemischung von — 15° C gebracht; dabei krystallisierten die höher schmelzenden Fette aus, während die flüssigen Anteile als „Butteröl“ abgetrennt wurden. Dieses Butteröl erwies sich als wachstumsfördernd, während die krystallisierte Substanz keine Wirkung zeigte.*

Übrigens wurden zwischen den einzelnen Fetten schon damals beachtenswerte Unterschiede gefunden. *Ätherextrakte aus Kabeljauhoden, aus Schweinenieren und aus Rinderfett waren dem Butterfett an Wirkung überlegen.*

Die Forschungen der Amerikaner fanden sehr bald durch Arbeiten deutscher Autoren (ARON, LANGSTEIN und EDELSTEIN) Bestätigung.

Einen wichtigen Fortschritt für das Studium der Vitamine A und B bedeutet dann die Feststellung, daß man in der Bierhefe (getrocknete Bierhefe, Preßhefe) einen Stoff zur Verfügung hat, der das wasserlösliche Vitamin B in reichlicher Menge enthält und als praktisch frei von fettlöslichem (und, wie wir weiter unten sehen werden, auch frei von dem antiskorbutischen) Vitamin betrachtet werden darf. *Da es möglich ist, aus allerreinsten Nahrungsstoffen ein Futter zusammenzustellen, das praktisch als vitaminfrei angesprochen werden kann, so hat man es völlig in der Hand, dieses vitaminfreie Futter durch Zugabe von bestimmten,*

an Vitaminen besonders reichen Stoffen so zu ergänzen, daß nur ein Vitamin fehlt; die infolge dieses Mangels sich zeigenden Ausfallserscheinungen sind dann eindeutig.

3. Die für den Mangel an A-Vitamin spezifischen Insuffizienzsymptome.

Im Verlaufe der zahlreichen Ernährungsversuche mit Ausschaltung des Vitamins A hat man als wichtigste charakteristische Ausfallserscheinungen kennengelernt: a) Wachstumsstillstand und Körpergewichtsabnahme („nutritive collapse“ der Amerikaner), b) Xerophthalmie und Keratomalacie.

a) Wachstumsstillstand und Körpergewichtsabnahme.

Die beim jungen wachsenden Tier sehr bald sich geltend machenden Folgen der Ausschaltung des Vitamins A aus der Nahrung. Stillstand des Wachstums und Körpergewichtsverfall, waren die ersten Symptome, die in die Augen fielen.

Ein geeignetes, von Vitamin A freies Futtergemisch läßt sich auf die verschiedenste Weise zusammenstellen, entweder indem man eine Kombination reiner Nährstoffe verwendet und zu diesem Vitamin B in Form von Hefe hinzufügt oder indem man vitaminfreie bzw. vitaminarme Nahrungsmittel in zweckmäßigen Mengenverhältnissen zusammenstellt.

Als Beispiel für ein diesem Zwecke gut entsprechendes Nährstoffgemisch sei hier ein von OSBORNE und MENDEL benutztes Rezept angeführt: 18% Casein¹, 76% Stärke¹, 4% Salzgemisch und 2% Hefe. Dieses Gemisch ist nicht nur frei von Vitamin A, sondern von Fett überhaupt. Ausreichende Mengen von wasserlöslichem Vitamin B sind in Form von Hefe zugegen, während auf eine besondere Zugabe von antiskorbutischem Vitamin verzichtet werden kann, wenn man als Versuchstiere Ratten wählt, da diese, soweit bekannt ist, die Zufuhr dieses Vitamins überhaupt nicht zu benötigen scheinen.

Im folgenden sei ein Versuch von OSBORNE und MENDEL angeführt, den sie an jungen wachsenden Ratten mit einem solchen Nahrungsgemisch ausführten.

In der Kurve gibt die ausgezogene Linie (—) das Wachstum bei völlig fettreicher Diät an, die gestrichelte Linie (-----) bei Butterzulage und die Punkt-Strichlinie (- · - · -) bei Schweineschmalz-zulage.

Wir sehen, daß bei der völlig fettfreien Ernährung die Tiere stets nur ganz langsames Wachstum aufweisen; in dem Augenblick, in dem Butterfett zugegeben wird, erfolgt ein steiler Anstieg der Gewichtskurve, der sofort wieder nachläßt bzw. in Abwärtsneigung umschlägt, sobald die Butterzulage wieder wegbleibt. Nun wird die Butter durch Schweineschmalz ersetzt mit dem Erfolg, daß nach einem kurzen Anstieg die Linie sich abwärts neigt. Dies Tier geht zugrunde, während bei den beiden anderen Ersatz des Schweinefettes durch Butter die Kurve sofort wieder steil in die Höhe treibt.

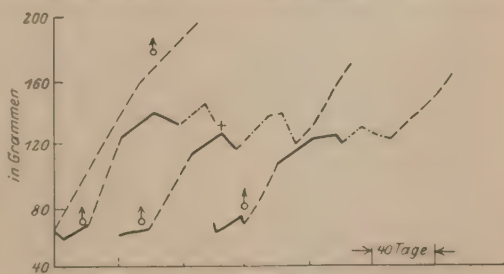


Abb. 47. Wachstumskurven bei Mangel an Fett und an fettlöslichem Vitamin.

Die Versuche zeigen die ausgesprochen Wirkung des Butterfettes, das der Gewichtskurve die normale Form gibt. Das Schweinefett dagegen läßt keinerlei Einfluß erkennen; ja, man darf wohl sagen, es ist vollkommen gleichgültig, ob die Tiere dieses Fett bekommen oder überhaupt keines. Es ist außerordentlich

¹ Scharf gereinigt.

lehrreich, wie grundverschieden die Wirkung der kalorisch fast gleich zu wertenden Fette ist.

Ist eine Nahrung nicht völlig frei von Vitamin A, so kann für längere Zeit anscheinend ganz normales Wachstum erfolgen und auch die Gewichtskurve normale Form zeigen. Schließlich stellen sich aber auch hier die charakteristischen Erscheinungen ein: Das Wachstum hört auf und die Gewichtskurve neigt sich plötzlich nach abwärts.

Es liegen sehr zahlreiche derartige Versuche vor, die alle auf die *Notwendigkeit einer genügend langen Versuchsdauer* hinweisen.

In allen Experimenten geht, wie schon erwähnt, mit der *Abnahme des Körpergewichts ein Stillstand des Wachstums Hand in Hand*. Übrigens macht sich auch bei Verfütterung vollkommen gereinigter Nahrungsstoffe, d. h. bei einer Kost, die völlig frei von Vitamin A ist, der Gewichtssturz häufig erst nach einiger Zeit bemerkbar. Man wird wohl nicht fehlgehen mit der Annahme, daß zunächst die im Körper vorhandenen Depots mobilisiert werden und der Bedarf daraus so lange gedeckt wird, bis diese geleert sind.

Nach Untersuchungen von W. CRAMER¹ aus den letzten Jahren soll das Vitamin A in gewissen Fettdepots des Körpers, den sog. „Fettdrüsen“, als welche er das *subpleurale Fett*, das *Nacken- und Interscapularfett*, das *Fett der Achselhöhlen* und das *Nierenfett* bezeichnet, aufgespeichert sein; wir kommen hierauf noch zurück.

Es ist wichtig, sich klar zu machen, daß der Körpergewichtsverfall bei Mangel an Vitamin A — die Amerikaner sprechen von „*nutritive collapse*“ — sich einstellt trotz reichlicher Zufuhr von antineuritischem Vitamin B, das, wie später auszuführen sein wird, gleichfalls zur Erzielung einer normalen Wachstumskurve unentbehrlich ist.

OSBORNE und MENDEL² führten, um jede Täuschung auszuschließen, *Versuche*² aus, in denen sie ihre Tiere das Vitamin B in Form von Hefe getrennt von der übrigen Nahrung aufnehmen ließen. Auf diese Weise wurde vermieden, daß die auf den Mangel an Vitamin A zurückzuführende Verschlechterung der Nahrungszufuhr nicht gleichzeitig zu ungenügender Aufnahme von Vitamin B führte, was schließlich die wirkliche Ursache des „*nutritive collapse*“ hätte sein können.

Sehr klar geht auch die Unabhängigkeit der Wirkung des Vitamins A von der des Vitamins B aus Versuchen von STEPP³ an ausgewachsenen Hunden hervor, deren Nahrung anfangs völlig vitaminfrei, später nur frei von Vitamin A war. Die Nahrungsaufnahme der — übrigens ausgewachsenen — Versuchstiere, die bei völlig vitaminfreier Kost ungenügend war und daher starken Gewichtssturz zur Folge hatte, ging auf Zufuhr von Vitamin B zwar gewaltig in die Höhe, jedoch das Körpergewicht hob sich kaum, nach einiger Zeit kam es zu einem erneuten Nachlassen der Nahrungsaufnahme, die Gewichtsabnahme setzte wiederum ein, und die Tiere gingen zugrunde.

Diese Versuche beweisen übrigens überzeugend, daß das Vitamin A nicht nur für den wachsenden, sondern auch für den ausgewachsenen Organismus unentbehrlich ist, wenn auch die Erscheinungen sich während des Wachstums rascher geltend machen und schneller verlaufen, als bei abgeschlossener Entwicklung.

Bisher war nur von Versuchen an Säugetieren die Rede, und in der Tat sind, soweit wir sehen, nahezu alle Versuche über die Bedeutung des fettlöslichen Vitamins an Säugern, und zwar vor allem an *Ratten*, ausgeführt worden.

¹ CRAMER, W.: Brit. J. exper. Path. **1**, 184 (1920).

² OSBORNE u. MENDEL: J. of biol. Chem. **45**, 277 (1921).

³ STEPP: Z. Biol. **69**, 495 (1919).

Der Organismus des *Vogels* ist zu Versuchen mit A-vitaminfreier Kost zuerst von STEPP¹ herangezogen worden. Nachdem festgestellt war, daß Hundekuchen für Tauben — wenigstens für eine gewisse Zeit — ein ebenso gutes Nahrungsmittel darstellt wie für Hunde, Ratten und Mäuse, wurde zu Experimenten geschritten, in denen ein mit Alkohol und Äther erschöpfend extrahierter Hundekuchen verfüttert wurde. Die extrahierte Nahrung war vollkommen frei von Fett und fettlöslichem Vitamin A und arm an antineuritischen Vitamin B, da dieses zu einem Teil während der Extraktion mit 96proz. Alkohol verlorengegangen war. Drei Tauben, die mit diesem Futter ernährt wurden, gingen innerhalb von 35–43 Tagen zugrunde, einige von ihnen unter dem Bild ausgesprochener Lähmung. Es war also kein Zweifel, daß das Futter durchaus ungenügende Mengen des antineuritischen Vitamins enthielt. Zur Entscheidung der Frage, ob auch der Organismus des Vogels das A-Vitamin benötigt, wurde nun in einem weiteren Versuche das gleiche Futter mit einem Zusatz von Vitamin B verabreicht. Während in dem ersten Versuche die Lebensdauer im höchsten Falle nur 43 Tage betrug, war in diesem Versuche das Versuchstier noch nach 91 Tagen vollkommen munter. Eine leichte Unsicherheit im Fliegen erklärte sich wohl daraus, daß das Vitamin in Form eines künstlich hergestellten Präparates („Orypan“ der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel) gereicht wurde, das, wie die meisten der künstlichen Präparate, den natürlichen Vitaminguellen an Wirksamkeit nachstehen mußte. Ein in gleicher Weise präpariertes Futter vermochte *Mäuse* nicht länger als 35 Tage am Leben zu erhalten. Aus diesen Versuchen scheint ein *grundsätzlich verschiedenes Verhalten* zwischen dem Organismus des Vogels und dem des Säugers hervorzugehen, d. h. *der Vogelkörper scheint auf lange Zeit — ob auf die Dauer, müßte erst noch entschieden werden — die Zufuhr von fettlöslichem Vitamin entbehren zu können*. Diese Schlußfolgerung steht in guter Übereinstimmung mit den Versuchen von FINGERLING, in denen gezeigt wurde, daß *Enten bei einer Nahrung, die einen nur geringen Gehalt an organischen Phosphorverbindungen besitzen, Eier legen, deren Gehalt an Phosphatiden um ein Vielfaches den Gehalt der Nahrung an organischen Phosphorverbindungen übersteigt*. Sollten sich die Untersuchungen STEPPS bei Wiederholung in größerem Maßstabe bestätigen, so wäre damit der Beweis erbracht, daß das Cholesterin bzw. die Sterine, die für den Säugetierorganismus bis vor kurzem als streng exogene Stoffe aufgefaßt wurden, von dem mit viel höher entwickelten synthetischen Fähigkeiten ausgestatteten Vogelkörper mit Leichtigkeit aufgebaut werden können².

Die in der Literatur vorliegenden Angaben zur Frage der Unentbehrlichkeit des A-Vitamins für die Klasse der *Vögel* sind übrigens nicht einheitlich. Nach E. B. HART, H. STEENBOCK und S. LEPKOVSKY³ tritt zwar *keine Xerophthalmie* bei A-Mangel auf, dagegen eine gewisse Schwäche der Beine („legweakness“), und zu ähnlichen Schlüssen gelangte MADISON⁴ im Gegensatz zu SUGIURA und BENEDICT. Nach J. HOET scheint es für die Taube sicher zu stehen, daß sie auf Mangel an A-Vitamin stark reagiert. Im übrigen sind alle diese Fragen noch im Flusse und vorläufig noch nicht sicher zu beantworten, weil auch das antirachitische Vitamin hier berücksichtigt werden muß.

b) Xerophthalmie und Keratomalacie.

Während, wie schon im allgemeinen Teile betont wurde, Stillstand des Wachstums ebenso die Folge ungenügender Zufuhr eines Mineralstoffes (Eisen, Calcium,

¹ STEPP: Z. Biol. **66**, 350 (1916).

² Hierfür spricht übrigens ja auch die Produktion der so cholesterinhaltigen Eier während der Legeperiode.

³ LEPKOVSKY, S.: Amer. J. Physiol. **59**, 335 (1922).

⁴ MADISON: J. of biol. Chem. **60**, 341 (1924).

Phosphorsäure) oder einer Aminosäure (Lysin, Tyrosin, Tryptophan, Cystin), wie die eines Mangels an Vitaminen sein kann, ist die *Xerophthalmie und Keratomalacie als streng spezifisch für Mangel an Vitamin A gefunden worden*.

Daß bei Tieren, die mit künstlichen Nahrungsgemischen gefüttert werden, zuweilen Augenerkrankungen auftraten, war schon längere Zeit bekannt. FALTA und NOEGGERATH sowie der Augenarzt KNAPP haben zuerst darauf hingewiesen. Man dachte schon damals an das Fehlen gewisser Stoffe in der Nahrung, ohne sich aber bestimmte Vorstellungen machen zu können. Klar äußerten sich als erste MENDEL und OSBORNE im Jahre 1913 auf Grund ihrer Beobachtungen an Ratten: „Another type of nutritive deficiency exemplified in a form of infectious eye disease prevalent in animals inappropriately fed is speedily alleviated by the introduction of butterfat into the experimental rations.“ Kurze Zeit später wurde von den gleichen Autoren festgestellt, daß Schweineschmalz die Augenkrankung nicht zu verhindern vermag, während Butterfett oder Lebertran diese Eigenschaft in hohem Maße haben und darüber hinaus eine unzweifelhafte Heilwirkung bei bereits bestehender Erkrankung zeigen. Im Jahre 1915 konnten dann FREISE, GOLDSCHMIDT und FRANK die bei Mangel an Vitamin A auftretenden Augenerkrankungen der Ratten als *typische Keratomalacie* erkennen. Sie stellten fest, daß ungefähr 3 Wochen nach Beginn des Fütterungsversuchs die Wimpern auszufallen begannen; gleichzeitig trat eine gewisse Lichtscheu auf. In der 5.—6. Woche zeigte die Sclera eine auffallende Trockenheit, die Cornea wurde trüb, und es stellten sich Geschwüre ein ohne auffallende entzündliche Reaktion. Die histologische Untersuchung der Hornhaut bot das typische Bild der Keratomalacie, wie es aus der menschlichen Säuglingspathologie bekannt ist. Steht die Krankheit noch im Beginn, so kann man durch Zufuhr von Vitamin A (in Form von Butterfett, Lebertran usw.) die Erscheinungen sehr rasch zum Verschwinden bringen.

MORI¹, der in den letzten Jahren neue sorgfältige Studien über die Entstehung der Xerophthalmie der Ratten am McCOLLUMschen Institut unternahm, legt großes Gewicht auf das *Versiegen der Tränensekretion*. Dadurch käme die physiologische Auswaschung des Conjunctivalsackes in Wegfall und die Ansiedlung von Bakterien werde begünstigt. Wir kommen auf das Versiegen der Tränensekretion noch zurück. Interessant ist eine neue Beobachtung von A. M. YUDKIN², der zufolge die Einschmelzung der Hornhaut besonders rasch, und zwar eiterig sich vollzieht, wenn in der Nahrung neben dem A-Vitamin auch noch die Phosphate fehlen.

Je jünger das Versuchstier ist, um so schneller kommt das Krankheitsbild zur Entwicklung. A. JESS, STEPP und E. WOENCKHAUS³ sahen bei Tieren im Gewicht von 40—60 g am 21. Tage des Versuchs die ersten Erscheinungen auftreten; die Nahrung war allerdings vollkommen frei von Vitamin A. Die weitere Entwicklung ging so stürmisch vor sich, daß schon nach 26—28 Tagen die ersten Erscheinungen von allgemeiner Panophthalmie sich zeigten. Bei erwachsenen Tieren sollten nach GOLDSCHMIDT, FREISE und FRANK die Erscheinungen ganz ausbleiben. Indessen sahen sowohl OSBORNE und MENDEL, wie STEPP und WOENCKHAUS auch bei ausgewachsenen Tieren das Krankheitsbild sich entwickeln.

Die heute wohl nirgends mehr bestrittene Anschauung, daß die Keratomalacie der Typus einer Insuffizienzkrankheit ist, wird noch sehr wirksam gestützt durch *statistische Erhebungen* von OSBORNE und MENDEL. Die beiden Forscher haben von ihrem gewaltigen Tiermaterial 1000 Ratten, die mit den verschieden-

¹ MORI: J. amer. med. Assoc. **79**, 197 (1922).

² YUDKIN, A. M.: Arch. f. Ophthalm. **53**, Nr 5, 416 (1924).

³ JESS, A., STEPP u. E. WOENCKHAUS: Unveröffentlichte Versuche.

sten Nahrungsgemischen gefüttert wurden, ganz besonders auf das Vorkommen der Augenerkrankung untersucht. Die folgende Tabelle ergibt eine Übersicht über die dabei gewonnenen Ergebnisse.

Vorkommen von Augenstörungen bei den Ratten 5000—5999.

Nr.		Gesamtzahl	Zahl der Tiere mit Augen-erscheinungen
1	Bei Mangel der Nahrung an Vitamin A.	136	69
2	Bei Mangel der Nahrung an Vitamin B.	225	—
3	Anderweitig insuffiziente Nahrung	90	—
4	Futtermischungen, die als vollwertig gelten	201	—
5	Gemischte Nahrung für Zuchttiere	348	—
		1000	69

Die Untersuchung erstreckt sich auf 5 verschieden gefütterte Gruppen: 1. Mangel an A-Vitamin, 2. Mangel an B-Vitamin, 3. anderweitiger Mangel, 4. verschiedene Futtermischungen, vermutlich vollwertig, 5. gemischte Nahrung (Stammtiere). Von diesen verschiedenen Gruppen wies nur die mit A-Mangel augenranke Tiere auf.

Veränderungen in anderen Organen bei der Xerophthalmie.

Erst in allerneuester Zeit hat man bei der durch Mangel an Vitamin A erzeugten Augenerkrankung auch sonst im Körper Veränderungen nachweisen können. Nach POWERS und PARK¹ muß man eine den ganzen Stoffwechsel betreffende Störung annehmen. Es kommt zu einem *Versiegen der Sekretion der Tränen-, Lid- und Speicheldrüsen*. Möglicherweise steht die Augenerkrankung im Zusammenhang mit dem Funktionsausfall der Augendrüsen. Daß MORI die ungenügende Reinigung des Conjunctivalsacks infolge des Versiegens der Tränenproduktion für ausschlaggebend hält, wurde bereits betont. Weiter soll nach W. CRAMER eine *Atrophie der Dünndarmzotten* bei der Ratte mit Nekrose ihrer freien Enden und eine Anhäufung von großen Massen von Bakterien im Lumen der Darmschleimdrüsen zur Beobachtung kommen, welch letzteres eine Erklärung der häufig auftretenden Infektionen geben würde. Auch an der *Leber* sind Veränderungen gefunden worden; AXEL HOLST² berichtet über *Degeneration der Leberzellen* als Folge des A-Mangels.

Weiter wird angegeben, daß das *Knochenwachstum bei Tieren, die ungenügend Vitamin A erhalten, aufhört*. Inwieweit es sich hierbei in der Tat um eine Folge des Mangels an Vitamin A handelt oder um Mangel an Vitamin D, ist zur Zeit wohl nicht mit Sicherheit zu entscheiden.

Dagegen scheint die Blutbildung bei A-Mangel Not zu leiden (FINDLAY und MACKENZIE³), und es entwickelt sich allmählich eine ausgesprochene Anämie. Nach CRAMER, DREW und MOTTRAM⁴ ist die Entwicklung eines *Blutplättchenschwunds* eine für A-Mangel charakteristische Erscheinung, die sehr frühzeitig einsetzt, und zwar nicht selten zu einer Zeit, wo andere Erscheinungen noch ganz fehlen.

Bemerkenswert ist die Feststellung von L. S. FRIDERICIA und E. HOLM⁵, daß bei A-Mangel in der Nahrung die *Regeneration des Schpurgurs Not leidet*. Weiter konnte von den gleichen Forschern gezeigt werden, daß eine sehr frühzeitig auftretende Folge des A-Mangels *Nachtblindheit* (Hemeralopie) ist.

¹ POWERS u. PARK: J. of biol. Chem. **55**, 591 (1923).

² HOLST, AXEL: Ref. Zbl. inn. Med. **38**, 452 (1925).

³ FINDLAY u. MACKENZIE: J. of Path. **25**, 402 (1922).

⁴ CRAMER, DREW u. MOTTRAM: Brit. J. exper. Path. **4**, 37 (1923).

⁵ FRIDERICIA, L. S. u. E. HOLM: Amer. J. Physiol. **73**, Nr 1, 63, 79 (1925).

4. Einige allgemeine Bemerkungen zur Physiologie des Vitamins A.

So wichtig die durch Ausschaltung des Vitamins A hervorgerufenen spezifischen Augenerscheinungen sind, so ist doch die Tatsache, daß der tierische Organismus — richtiger zunächst, der Säugetierorganismus — bei dauerndem A-Mangel schließlich zugrunde geht, von noch wesentlich größerer Bedeutung. Wie wir sehen, zeigt gerade der wachsende Körper eine besondere Empfindlichkeit. Es kommt sehr schnell zur Einstellung des Wachstums und dann zur Einschmelzung von Körpergewebe. Beide Erscheinungen sind ohne weiteres aus der Tatsache verständlich, daß beim Wachsenden Erhaltungs- und Wachstumsstoffwechsel nebeneinander bestehen. Der Bedarf an Vitamin A ist infolgedessen groß, während die Speichermöglichkeit begrenzt ist.

Beim *ausgewachsenen Organismus* ist das ganz anders. Hier kann Vitamin A in erheblichem Maße gespeichert werden, und zwar nach der vor allem von CRAMER vertretenen Anschauung in den sog. „Fettdrüsen“. Sehr überzeugend ergibt sich die Tatsache der Vitaminspeicherung aus jüngst unternommenen Versuchen STEPPS¹, in denen u. a. eine Mutterratte mit 7 Jungen vom 4. Tage nach dem Wurf mit einem Nahrungsgemisch gefüttert wurde, das praktisch als frei von Vitamin A zu betrachten war. Bei den 7 Jungen konnte während der ersten Wochen noch ein ganz erhebliches Wachstum festgestellt werden: das Gesamtgewicht der 7 Tiere stieg von 106 g am 15. Lebenstage auf 181 g am 42. Lebenstage. Daß wenige Tage später alle Tiere die Erscheinungen der Keratomalacie zeigten und bald darauf eingingen, sei nur nebenbei erwähnt. Diese Beobachtung läßt darauf schließen, daß das Muttertier einen ansehnlichen Vorrat von Vitamin A in seinem Körper gespeichert haben mußte, um den von ihm gesäugten Jungen diese beträchtliche Entwicklung zu ermöglichen. Bemerkt sei nur noch, daß nach GOLDBLATT und SOAMES die Leber das Organ ist, in dem die Vitaminspeicherung hauptsächlich erfolgt. Die Leber enthält etwa 200—400mal, Lungen und Nieren nur etwa 40mal soviel als Muskulatur (SHERMAN und BOYNTON²).

Ob das Vitamin A, abgesehen von seinen Beziehungen zu gewissen Fettdepots, in den Fettstoffwechsel selbst eingreift, ist vorläufig ganz unsicher; jedenfalls haben sich Zeichen eines gestörten Fettstoffwechsels bei A-Mangel nicht auffinden lassen, wenn man von einer Angabe von TAKAHASHI, wonach der Bedarf an A-Vitamin bestimmt würde durch die Menge und die chemische Konstitution des Nahrungsfettes, absieht.

An eine engere Beziehung des A-Vitamins zum gesamten Stoffwechsel lassen die folgenden Beobachtungen von McCOLLUM und MIß SIMMONDS³ denken. Für die Entwicklung der experimentellen Keratomalacie ist es nicht gleichgültig, wie hoch der Eiweißgehalt des Futtergemisches ist. Ist er gering, etwa 5—7%, so kommt es sehr viel rascher zur Entwicklung der Augenerscheinungen als bei eiweißreicher Nahrung mit etwa 18% Eiweiß. Merkwürdigerweise ist, daß diese erst nach längerer Zeit in die Erscheinung tretende Form der Augenkrankung der Heilung sehr viel weniger zugänglich ist, als die durch eiweißarme Nahrung erzeugte. Ein klarer Einblick in die anscheinend sehr verwickelten Verhältnisse ist zur Zeit nicht möglich.

Von anderen Beobachtungen, die auf innige Beziehungen des A-Vitamins zum gesamten Stoffwechsel hinweisen, sei noch die *Einwirkung von Luft, Licht, Sonne* usw. auf die Entwicklung der spezifischen Avitaminose erwähnt. Alle

¹ STEPP: Nicht veröffentlichte Versuche. Vgl. auch ARON-GRALKA: Klin. Wschr. 1925, 820.

² SHERMAN u. BOYNTON: J. amer. chem. Soc. 47, Nr 6, 1646 (1925).

³ McCOLLUM u. SIMMONDS: Persönliche Mitteilung.

die Faktoren, die der Entwicklung einer Rachitis entgegenwirken bzw. ihre Entstehung verhindern -- wovon weiter unten noch ausführlich die Rede sein wird --, zeigen eine gewisse geringe Heilwirkung auch bei der Keratomalacie. Die Erkrankung tritt später auf und verläuft milder bei Ratten, die reichlich der Luft und der Sonne ausgesetzt werden als bei solchen, die unter den üblichen Käfigbedingungen gehalten werden (POWERS, PARK und SIMMONDS¹).

Weiterhin haben sich dann in neuerer Zeit gewisse *Beziehungen zwischen den Vitaminen und den innersekretorischen Drüsen* auffinden lassen. So hat R. WAGNER² zeigen können, daß sich das *Auftreten der Keratomalacie bei der Ratte beschleunigen läßt durch Zufuhr von Schilddrüsensubstanz*. Die dadurch gesetzte Steigerung des Stoffwechsels führt zu einem beschleunigten Verbrauch des im Körper vorhandenen Betrags an Vitamin.

Es scheint nach diesen Befunden, daß die mit dem wirksamen Schilddrüsenstoff herbeigeführte Stoffwechselbeschleunigung anderer Art ist als der in gleicher Richtung wirkende Einfluß des Lichts, der Luft, von Körperbewegung usw.; denn diese Momente wirken ja eher in günstigem Sinne auf die Augenkrankung.

Wie die von STEPP bei A-vitaminfrei ernährten Hunden festgestellte Verminderung des Cholesteringehalts in der Galle zu erklären ist, steht noch dahin. STEPP nahm zunächst an, daß bei mangelnder Cholesterinzufuhr -- und jede A-vitaminfreie Kost ist in der Regel auch praktisch cholesterinfrei -- der Organismus den kostbaren Stoff zurückhält.

5. Pathologische Anatomie der durch A-Mangel erzeugten Avitaminose.

Nach neueren Anschauungen, die wir bereits kurz erwähnt haben, beginnt die spezifische Augenerkrankung mit einem Sistieren der Tränensekretion. Von MORI wurden bei der Untersuchung der Tränendrüsen Veränderungen gefunden, die auf einen Ruhezustand der Drüsen hinweisen. Die Folge davon ist ungenügende Abwaschung des Conjunctivalsekrets mit nachfolgender starker Bakteriansiedelung mit Leukocytenauswanderung und Bildung eines zähen Exsudats, das die Beweglichkeit der Augenlider erschwert. Gleichzeitig entwickelt sich die charakteristische Xerophthalmie. Wie von manchen Autoren angenommen wird, führt die Austrocknung des Lidrandes zu einer Verstopfung der Ausführungsgänge der MEIBOMschen Drüsen.

So kommt es also teils infolge eines primären Erlöschens der Tätigkeit im Bereich der Anhangsdrüsen des Auges, teils aus mechanischen Gründen zu einer ungenügenden Absonderung von Sekret, deren Folgen schließlich die Zerstörung des ganzen Auges ist.

Ganz ähnlich wie bei den Anhangsdrüsen des Auges scheinen die Verhältnisse bei den Speicheldrüsen zu liegen. In den Ausführungsgängen dieser Drüsen kommt es zur Verhornung und Deformation des Epithels und unter Umständen zu einer Behinderung des Abflusses. So findet man zuweilen auch kleine Abscesse in den Speicheldrüsen als Folge der Bakterieneinwanderung in die gestauten Organe. Von manchen Autoren werden als charakteristisch entzündliche Veränderungen im Verlaufe des ganzen Darmes bezeichnet.

Was die größeren Drüsen des Körpers angeht, so sind hier nicht regelmäßig bestimmte Veränderungen gefunden worden. Ganz allgemein wird behauptet, daß die Geschlechtsdrüsen ihre Funktionen einstellen.

¹ POWERS, PARK u. SIMMONDS: J. of biol. Chem. **55**, 575 (1923).

² WAGNER, R.: Arch. f. exper. Path. **91**, 441 (1923).

6. Über Heilung der durch Mangel an Vitamin A erzeugten Insuffizienzerscheinungen.

Die Heilung einer frisch entstandenen Keratomalacie durch Zufuhr des spezifischen Stoffes ist äußerst eindrucksvoll. Häufig genügt es, die Schnauze des kranken Tieres einmal täglich mit etwas frischer Butter zu beschmieren. Nicht selten schon nach 1—2 Tagen, sicher aber am 3. oder 4. Tage, ändert sich das Krankheitsbild. Am auffallendsten ist das Nachlassen der erst so stark ausgesprochenen Lichtscheu. Die Augen, die vorher fest geschlossen waren und die krankhaften Erscheinungen verbargen, sind jetzt geöffnet und lassen die Veränderungen vielfach ohne weiteres erkennen. Die entzündlichen Erscheinungen gehen zurück, insbesondere schwellen die Lider ab, und die Sekretion läßt nach. In manchen Fällen sind innerhalb von 8 Tagen die letzten frischen Krankheitserscheinungen verschwunden und, was an irreparablen Veränderungen zurückgeblieben ist, läßt sich vielfach nur durch eingehende Untersuchung feststellen.

Merkwürdigerweise hatte man bis vor kurzem nur die perorale Zufuhr des A-Vitamins gekannt. STEPP¹ zeigte nun kürzlich, daß auch durch parenterale Einverleibung von Butterfett experimentell erzeugte Keratomalacie geheilt werden kann. Gleichzeitig konnte er den Nachweis erbringen, daß man A-vitaminfrei ernährte Ratten durch intraperitoneale Butterfetteinspritzungen vor dem Ausbruch der Keratomalacie schützen kann.

Daß die Heilung der spezifischen Augenerscheinungen auch stets gefolgt ist von einem Wiederaansteigen des Körpergewichts, Zunahme der Freßlust und Besserung des allgemeinen Aussehens, braucht hier kaum nochmals betont zu werden.

II. Das antirachitische Vitamin.

Während die Pathogenese der Keratomalacie schon seit dem Jahre 1915 vollkommen geklärt war, dauerte es noch eine Reihe von Jahren, bis man auf gewisse Beziehungen zwischen einem fettlöslichen Stoff und der Knochenbildung aufmerksam wurde. Das ist begreiflich angesichts der Tatsache, daß das Fehlen von fettlöslichen Substanzen in der Nahrung nicht ohne weiteres zu Rachitis zu führen braucht. Die zum Studium des Vitamins A meist benützten Tiere (Ratten) haben jedenfalls in den Versuchen mit Ausschaltung der fettlöslichen Stoffe keine schwereren Knochenveränderungen erkennen lassen. Es ist daher um so auffallender, daß mit der Entdeckung eines Zusammenhanges zwischen fettlöslichem Vitamin und der Knochenentwicklung beim Hunde diese Beziehungen so ganz in den Vordergrund geschoben wurden. Ja, die englischen Gelehrten, die sich mit der Vitaminforschung beschäftigten, haben das fettlösliche Vitamin kurzweg als *antirachitisches Prinzip* bezeichnet. Damit sollte die nach ihrer Meinung überragende Bedeutung dieses Stoffes für die normale Skelettentwicklung gekennzeichnet werden.

Mittlerweile gelang es den überzeugenden Nachweis zu liefern, daß der antirachitische Stoff von dem antixerophthalmischen Vitamin verschieden ist. Die Bezeichnung Vitamin A verbleibt mit Recht dem antixerophthalmischen Stoff, während der antirachitische Stoff nach McCOLLUM zweckmäßig als Vitamin D bezeichnet wird.

Das Verdienst, die experimentelle Rachitisforschung begründet und in Fluß gebracht zu haben, gebührt dem Engländer EDWARD MELLANBY. Zwar waren schon in früherer Zeit, so z. B. von ARON, DIBBELT, STOELTZNER Versuche mit

¹ STEPP: Z. Biol. 83, 102 (1925).

kalkarmer Kost unternommen worden mit dem Ziel, Rachitis zu erzeugen, doch scheiterten sie alle an dem Mangel eingehender Kenntnisse über die Erfordernisse einer rationellen Ernährung. MELLANBY verwandte zu seinen, im größten Maßstabe durchgeführten Versuchen junge Hunde in den ersten Lebensmonaten, die mit den verschiedenartigsten Nahrungsgemischen, die alle arm an fettlöslichem Vitamin waren, gefüttert wurden. Bei diesen Tieren — es handelte sich um etwa 400 Stück — konnte MELLANBY an Hand von Röntgenbildern und histologischen Präparaten zeigen, daß die Knochenbildung nicht normal erfolgt, sondern sich in einer Weise vollzieht, die an die menschliche Rachitis erinnert. Zulage von Stoffen, die reichlich fettlösliches Vitamin enthielten, wie Butter oder Lebertran, zu der rachitiserzeugenden Diät vermochten das Auftreten der Knochenstörungen zu verhindern.

Doch ist, wie MELLANBY entgegen den anfangs geäußerten Anschauungen später selbst betonte, *das fettlösliche Vitamin nicht die einzige Größe, durch die die Knochenentwicklung bestimmt wird*, vielmehr haben noch *zahlreiche andere Faktoren einen mitbestimmenden Einfluß*. So gibt es *Momente, die die Entwicklung der Knochenveränderungen begünstigen*. Dahin gehören z. B. *ungünstige äußere Lebensbedingungen*. Schon von FINDLAY war gezeigt worden, daß junge Hunde, die in Käfigen gehalten werden, sehr leicht Rachitis bekommen, während Kontrolltiere bei gleicher Diät, aber mit der Möglichkeit, sich Bewegung zu machen, davon frei bleiben. Ein anderes in dem gleichen Sinne wirkendes Moment ist *diätetischer Natur*. Eine *sehr starke Beteiligung der Kohlehydrate an der Gesamtcalorienzufuhr* unter gleichzeitiger Verringerung des Fleischanteils wirkt rachitisbegünstigend.

Sehr ausgeprägte Knochenveränderungen lassen sich rasch bei der folgenden Kost erzeugen, die MELLANBY bei seinen Hundeversuchen ausprobierte:

Brot nach Belieben	
Magermilch	täglich 175—250 ccm
Hefe	„ 5— 10 g
Apfelsinensaft	„ 5 ccm
NaCl	„ 1— 2 g
Leinsamenöl	„ 10 ccm

MELLANBY benutzte nun diese Grundnahrung, um zu entscheiden, ob, entsprechend den Befunden der amerikanischen Forscher, die als reich an Vitamin A erkannten Fette eine antirachitische Wirkung entfalten, wenn das Leinsamenöl durch sie ersetzt wurde. In der Tat stellte sich heraus, daß *Lebertran eine hervorragende, Butter eine geringere Wirkung zeigte, während Pflanzenfette nahezu oder gänzlich unwirksam waren*.

Daß es neben dem spezifischen Vitamin noch andere *Momente gibt, die der Entstehung rachitischer Knochenveränderungen entgegenwirken*, wurde zum Teil bereits erwähnt. *Körperliche Bewegung, frische Luft, Licht, ein reichlicher Fleischgehalt der Nahrung* wären hier zu nennen.

Welch weiteren Faktoren bei der Ausbildung der Skelettstörungen eine Rolle spielen können, zeigen die Beobachtungen MELLANBYS über die Wirkung einer *sehr reichlichen Caseinzufuhr*: hierbei kommt es zur *Entwicklung besonders starker Knochenveränderungen*. Die bei der Verbrennung des Caseins gebildete Phosphorsäure bindet offenbar reichlich Calcium und entzieht dies dem Bedarf des wachsenden Knochens. In der Milch ist das Verhältnis der Phosphorsäure zum Calcium äußerst fein eingestellt, und man wird es nicht ohne Schaden stören können.

Erhebliches Interesse fand dann weiter die Angabe MELLANBYS, daß ein *Zusammengehen von hohem Kalkgehalt und hohem Gehalt an fettlöslichem Vitamin* in den Nahrungsmitteln bestehe, während umgekehrt *Nahrungsmittel mit geringem*

Kalkgehalt auch wenig Vitamin enthielten. Teleologisch gedacht, muß es nach MELLANBY als eine höchst weise Einrichtung der Natur bezeichnet werden, daß jede Aufnahme größerer Kalkmengen begleitet ist von reichlicher Vitaminzufuhr. Freilich, die Bedeutung dieser Tatsache wurde in ihrem ganzen Umfange erst später durch die weiteren Forschungen McCOLLUMS und seiner Mitarbeiter auf diesem Gebiete klar.

Als *Nahrungsmittel* solcher Art (mit hohem Gehalt an Calcium und fettlöslichem Vitamin) bezeichnete MELLANBY *Milch, Eigelb, Kohl und andere grüne Gemüse*, während *Weißbrot, Margarine, Kartoffel, Reis kalkarm und dementsprechend auch arm an Vitamin* seien.

Unabhängig von MELLANBY haben dann die amerikanischen Forscher McCOLLUM, SIMMONDS, SHIPLEY und PARK, ferner SHERMAN und PAPPENHEIMER die Frage der experimentellen Rachitis bei der Ratte in umfassenden Arbeiten gefördert. Im Verlaufe ihrer Ernährungsstudien hatten McCOLLUM und SIMMONDS bei Verwendung von Nährstoffgemischen, die in der einen oder anderen Hinsicht unzureichend waren, wiederholt bei ihren Versuchstieren Knochenveränderungen beobachtet, die vielfach an Rachitis erinnerten. Da alle Versuchstiere unter den gleichen äußeren Bedingungen (Licht, Temperatur, Luft, körperliche Bewegung) gehalten wurden, war die Beschaffenheit der Nahrung die einzige variable Größe, die entscheidend sein mußte. In Gemeinschaft mit den Kinderärzten SHIPLEY und PARK stellten deshalb McCOLLUM und SIMMONDS systematische Fütterungsversuche an, bei denen die einzelnen Nahrungsbestandteile in den verschiedensten Richtungen variiert wurden. Sie sahen sehr bald, daß *außer dem fettlöslichen Vitamin* und dem *Kalk* noch einem dritten für Knochenbildung wichtigem Faktor Aufmerksamkeit zu schenken sei, nämlich der *Phosphorsäure*. Es gelang ihnen, den exakten Nachweis zu führen, daß innerhalb gewisser Grenzen das Verhältnis des Calciums zur Phosphorsäure für die Knochenbildung von größerer Wichtigkeit ist als ihre absoluten Mengen. Ist das Verhältnis von Calcium zu Phosphorsäure ideal, d. h. ist weder ein relativer Überschuß an Calcium noch ein solcher an Phosphorsäure vorhanden, so genügt eine verhältnismäßig kleine Menge von fettlöslichem Vitamin für einen normalen Ablauf der Skelettentwicklung. Besteht jedoch ein relativer Überschuß an Calcium gegenüber der Phosphorsäure oder umgekehrt ein solcher der Phosphorsäure gegenüber dem Calcium, so kommt es bei geringem oder mäßigem Angebot von Vitamin zur Entwicklung schwerer Knochenveränderungen. Verhindern lassen sich diese bei einem Mißverhältnis zwischen Calcium und Phosphorsäure nur dadurch, daß man den relativen Mangel an Calcium oder Phosphorsäure ausgleicht oder Vitamin in sehr reichlicher Menge zuführt.

Die Natur der Knochenveränderungen ist nun, wie die amerikanischen Forscher an der Hand histologischer Untersuchungen zeigten, durchaus keine einheitliche: wobei bemerkt werden möge, daß nur die histologische Untersuchung der Knochen sichere Aufschlüsse gibt, niemals aber das Röntgenbild allein.

Das Bild der echten Rachitis entwickelt sich in seiner reinsten Gestalt bei Ernährung mit einem Futtermisch, das arm an Phosphaten und dem antirachitischen Faktor ist. Auch bei einer Störung des Quotienten Calcium: Phosphorsäure im umgekehrten Sinne neben Mangel an dem spezifischen organischen Faktor kann das Bild der Rachitis entstehen, wenn auch vielleicht nicht so typisch wie bei phosphatarmer Nahrung.

Kalkmangel allein, ebenso wie Vitaminmangel allein rufen dagegen mehr das Bild der echten Osteoporose hervor. Nicht vollkommen geklärt, aber doch an dieser Stelle der Erwähnung wert ist die Beobachtung von EUGEN FISCHER¹, daß Tiere, die ungenügend fett-

¹ FISCHER, EUGEN: Münch. med. Wschr. 70, Nr 50, 1475 (1923).

lösliches Vitamin erhalten (in jener Arbeit wurde nicht streng zwischen den beiden fettlöslichen Vitaminen unterschieden), eine Veränderung der Schädelform aufweisen. Der Längen-Breiten-index betrug bei 25 vitaminfrei ernährten Ratten 38,8–46,7, bei den Kontrolltieren 32,9 bis 38,0. FISCHER schließt daraus, daß der Einfluß der Nahrung sich geltend machen könne in einer Veränderung der Form.

Die oben erwähnten Versuche zeigen also, daß die Knochenentwicklung selbst bei geringem Angebot von fettlöslichem Vitamin sich normal vollzieht, wenn Calcium und Phosphorsäure in der Nahrung in optimalem Verhältnis anwesend sind. Ist das nicht der Fall, so entstehen Knochenstörungen. Ein Ausgleich ist nur auf zweierlei Weise möglich: entweder man führt so viel von dem anorganischen Stoff, der sich unterhalb des Optimums befindet, zu, daß der ideale Gleichgewichtszustand erreicht ist oder man erhöht die Menge des fettlöslichen Vitamins. Das Vitamin vermag also bis zu einem gewissen Grade den in einem fehlerhaften Verhältnis der beiden Mineralstoffe bestehenden Mangel der Nahrung auszugleichen.

Nach Klarlegung dieser höchst wichtigen Beziehungen lag es nahe, den Gehalt des Blutes an Calcium und Phosphorsäure vergleichend bei der Rachitis und unter normalen Verhältnissen zu untersuchen. Für den anorganischen Phosphor fanden sich im Serum der normalen Ratte Werte zwischen 7 und 8,5 mg%, bei der Rachitis wesentlich verminderte Zahlen bis herunter zu 2,8 mg%. Wenig ausgeprägte Veränderungen ergab die Untersuchung des Serunkalkspiegels. Bei calciumarm ernährten Tieren fanden KRAMER und HOWLAND stark erniedrigte Werte. Bei der echten Rachitis ist der Quotient Calcium: Phosphorsäure im Serum, der nach GYÖRGY normalerweise 2 beträgt, im Sinne einer Zunahme, d. h. eines relativen Überwiegens des Calciums gestört: er kann bis zu 3,5 ansteigen.

Die Wirkung des Lebertrans auf den Phosphatgehalt des Blutes bei der Rachitis ist schlagend. In kürzester Zeit steigen die Werte auf normale Höhe oder darüber hinaus. Es liegt nahe, anzunehmen, daß die Erhöhung des Blutphosphatspiegels die Ursache der nunmehr erfolgenden Ablagerung des Calciumphosphats in den Knochen ist.

Auf die sehr verwickelten Verhältnisse des Phosphat- und Calciumstoffwechsels kann hier nicht eingegangen werden. Erwähnt sei in diesem Zusammenhange nur, daß nach FREISE-RUPPRECHT, sowie HAMBURGER-STRANSKY auch Vegetabilien die Kalkretention begünstigen.

Entscheidend für Erkennung des antirachitischen Vitamins als einer selbständigen und von dem anticeropthalmischen Faktor verschiedenen Substanz war zunächst die schon von MELLANBY gemachte Feststellung, daß der Lebertran der Butter in bezug auf antirachitische Wirkung weit überlegen ist. McCOLLUM und seine Mitarbeiter konnten diese Beobachtung in ihren Versuchen an Ratten in weitestem Umfange bestätigen. Besonders ausgesprochen ist der Unterschied zwischen Lebertran und Butter, wenn der Fehler der Kost in einer sehr starken Verminderung des Phosphat- oder des Calciumanteils besteht. Hier versagt die Butterzulage, selbst wenn sie bis zu 50% der gesamten Futtermenge besessen wird, während der Lebertran schon in einer Menge von 2% zu Ablagerung von Calciumphosphat im Knochen führt.

McCOLLUM kam auf Grund dieser und anderer Beobachtungen dazu, in dem Komplex des fettlöslichen Vitamins zwei getrennte Substanzen anzunehmen, nämlich erstens die Substanz, die das Auftreten der Keratomalacie verhindert bzw. sie heilt, und zweitens die antirachitische Substanz. Beide Stoffe sind im Lebertran vorhanden, in der Butter dagegen im wesentlichen nur der die Augenerkrankung verhütende Faktor, dieser allerdings in reichlicher Menge, während das antirachitische Prinzip hier ganz oder doch fast ganz fehlt. Als entscheidenden Be-

weis für die Richtigkeit dieser Anschauung haben McCOLLUM und seine Mitarbeiter dann die folgenden Beobachtungen mitgeteilt. Wenn man durch Lebertran während 12—20 Stunden einen Luftstrom bei 100° C durchleitet, so wird dadurch seine Fähigkeit, Keratomalacie zu verhüten bzw. zu heilen vernichtet, während er seine antirachitische Wirksamkeit unverändert beibehält.

Wie hier schon bemerkt sein möge, ist von den Pflanzenfetten das Cocosnußöl dasjenige, das kleine Mengen der antirachitischen, dagegen keine Spur der gegen Keratomalacie wirksamen Substanz enthält¹. Baumwollsaamen-, Mais-, Sesam- und Olivenöle enthalten weder den einen noch den anderen Faktor.

1. Das Bild der experimentell erzeugten echten Rachitis.

Wie wir sahen, ist bei Ratten ein mit der menschlichen Rachitis in alle Einzelheiten vollkommen identisches Krankheitsbild zu erzeugen durch eine Kost, die arm an Phosphaten und an fettlöslichem Vitamin ist. Ein solches von McCOLLUM, SIMMONDS, SHIPLEY und PARK angegebenes Futtermisch besteht aus:

[Kost 3127 (nach McCOLLUM)]	
Haferflocken.	40,0
Gelatine.	10,0
Weizengluten	7,0
NaCl	1,0
KCl.	1,0
CaCO ₃	2,0
Dextrin	39,0

Dieses Futter enthält ungenügende Mengen von Phosphorsäure und ist praktisch frei von den fettlöslichen Vitaminen, das Eiweiß ist vollwertig und der Calciumgehalt liegt nahe dem Optimum. Junge damit ernährte Ratten wachsen bei diesem Futter nur kurze Zeit; sie bekommen *schwere Ophthalmie und Rachitis*.

Eine kleine Änderung in dem Futtermisch genügt, um die Wachstumskurve zu verbessern und den Eintritt der Augenerkrankung hinauszuschieben: man fügt 0,5 Butterfett zu, während man gleichzeitig den Dextrinanteil von 39,0 auf 38,5 verringert (Kost 3133). Die geringe Menge Butterfett hat keinerlei antirachitischen Einfluß, im Gegenteil, mit dem stärkeren Wachstum, das es ermöglicht, werden die rachitischen Erscheinungen deutlicher.

Ein besonders schweres Bild der Rattenrachitis erhält man durch einen starken Calciumüberschuß in der Nahrung. Sorgt man gleichzeitig dafür, daß der Gehalt an dem antixerophthalmischen Vitamin groß genug ist, um das Auftreten von Xerophthalmie zu verhüten und für längere Zeit Wachstum zu bekommen, so ist das dabei entstehende Bild der Rachitis zum Studium ganz besonders geeignet.

Am meisten bewährt hat sich das von McCOLLUM, SIMMONDS, SHIPLEY und PARK angegebene Futtermisch, das die Nummer 3143 trägt.

Ganze Weizenkörner	33,0
Ganze Maiskörner	33,0
Gelatine.	15,0
Weizengluten	15,0
Kochsalz	1,0
Calciumcarbonat	3,0

¹ Auch die Gegenwart des Rachitisschutzstoffes ist kein konstanter Befund. Nach neueren Untersuchungen STRENBOKS wäre mit der Möglichkeit zu rechnen, daß das Cocosnußöl nur dann das antirachitische Vitamin enthält, wenn es im Laufe der Herstellung den Sonnenstrahlen direkt ausgesetzt war (s. S. 1198 u. f.).

Diese Nahrung enthält alle lebenswichtigen Aminosäuren, der *Eiweißgehalt* ist sehr hoch (33% der Gesamtnahrung). Der *Gehalt an Phosphorsäure* ist entschieden *unterhalb des Optimums* für wachsende Ratten: 100 g des Futtermisches enthalten nur 0,3019 g Phosphor, während das Optimum oberhalb des Wertes 0,4146 g liegt. Der *Calciumgehalt* des Futters ist etwa 1,221%, das ist etwa das *Doppelte des Optimums*. Das Verhältnis von *Calcium zu Phosphorsäure* ist wie 1:0,2472. Der *Gehalt an dem antioxidophthalmischen Faktor* ist *unterhalb des Optimums*, aber ausreichend, um die Entwicklung von Xerophthalmie zu verhüten, der antirachitische Faktor fehlt ganz.

Füttert man junge wachsende Ratten mit dieser Kost, so zeigen sie nach etwa 30–40 Tagen bestimmte Veränderungen in ihren Bewegungen. Der Gang ist nicht mehr ausgesprochen gerade, sondern wird etwas wackelig. Beim Aufspringen schonen sie häufig das eine Bein. Nicht selten zeigt sich eine ausgesprochene Schwäche der Hinterextremitäten, die schließlich einer deutlichen Lähmung Platz macht. Besonders stark ausgeprägt sieht man die rachitischen Erscheinungen, wenn man 6–7 Wochen alte Tiere benützt; vor allem hat ECKSTEIN¹ hierauf hingewiesen. Auf Grund zahlreicher eigener Versuche muß ich jedoch sagen, daß Tiere, die unmittelbar nach der Lactationszeit die Rachitis bekommen, nicht weniger stark erkranken.

Von anderen Kostformen, die experimentell Rachitis zu erzeugen erlauben, sei hier noch die *Kost Nr. 84 von SHERMAN und PAPPENHEIMER* genannt. Sie besteht aus:

feinstem Weizenmehl	95,0
Calc. lact.	2,9
NaCl	2,0
Ferr. citr.	0,1

Sehr brauchbar ist eine Modifikation der MCCOLLUMSchen Kostform, die STEENBOCK angegeben hat; sie trägt die Nr. 2965.

Maiskörner	76,0
Weizenkleber	20,0
CaCO ₃	3,0
NaCl	1,0

Sobald die Veränderungen des Ganges sichtbar geworden sind, darf man, wie die Erfahrungen der amerikanischen Forscher zeigen, damit rechnen, daß die charakteristischen Knochenveränderungen voll ausgebildet sind.

Zur Orientierung untersuchen die amerikanischen Forscher in der Regel das distale Ende des Femurs und das proximale Ende der Tibia. Während bei normalen Knochen die Epiphyse von der Diaphyse durch eine gerade scharfe Linie getrennt ist, ist bei der Rachitis die Grenze unregelmäßig und es fehlt die Verkalkung. MCCOLLUM, SIMMONDS, SHIPLEY und PARK legen auf das Verhalten dieser „Linie“ besonders Gewicht und bezeichnen diese Untersuchung als *Linienprobe* („line-test“).

2. Methodik der Prüfung von Nahrungsmitteln auf Anwesenheit des antirachitischen Stoffes.

Will man einen Stoff auf Anwesenheit des antirachitischen Vitamins untersuchen, so muß man hierzu den Fütterungsversuch verwenden. Man nimmt eine Anzahl Ratten von gleichem Gewicht (etwa 40–50 g) und füttert sie mit dem Futtermisch 3143 unter Beifügung des zu prüfenden Stoffes; die gleiche Anzahl von Kontrolltieren hält man bei der gleichen Nahrung ohne Zusatz.

¹ ECKSTEIN: Klin. Wschr. 3, Nr 3, 104 (1924).

Stellen sich bei den letzteren nach etwa 5—6 Wochen die charakteristischen Gangstörungen ein, so stellt man bei ihnen die sog. Linienprobe an, die in der Regel dann das für Rachitis typische Verhalten zeigt. Gleichzeitig untersucht man die Tiere des Hauptversuches und findet, falls der zu prüfende Stoff das antirachitische Vitamin enthält, eine positive Linienprobe, d. h. ausgesprochene Ablagerung von Kalksalzen in der Epiphyse und Diaphyse. Vom *Lebertran* genügt zur Erzielung von Kalkablagerung beispielsweise schon eine Menge, die etwa 2% der gesamten Futtermenge entspricht. Wichtig ist, daß selbst bei Tieren mit bereits ausgeprägter Rachitis Zufuhr des antirachitischen Vitamins innerhalb weniger Tage (8—10) eine Ablagerung von Kalksalzen — das Zeichen beginnender Heilung — zur Folge hat, wie die Linienprobe zeigt. Damit wird der Wert dieser biologischen Methode noch bedeutend erhöht. Um vor Täuschung bewahrt zu bleiben, ist es freilich nötig, daß durch den Zusatz der Gehalt der Nahrung an anorganischen Salzen nicht geändert wird. Weiter ist es wichtig zu wissen, daß auch im Hungerzustande Ablagerung von Kalksalzen, d. h. Heilung der Rachitis einsetzen kann: die Beobachtung der Freblust der Versuchstiere und die Untersuchung des Magen-Darmkanals auf Speisereste bei der Sektion geben Aufschluß darüber, ob eine solche Selbstheilung in Frage kommt. Man darf wohl annehmen, daß die bei Abbau von Organewebe frei werdenden anorganischen Salze für die Knochenentwicklung vorzüglich verwendet werden können. Schließlich soll während der Gravidität eine Ablagerung von Kalksalzen auch bei strenger Rachitisdät erfolgen¹.

3. Das durch Mangel an Calcium und antirachitischem Vitamin erzeugte rachitisähnliche Bild.

Wie bereits ausführlich betont wurde, ist für eine normale Skelettentwicklung ein richtiges Verhältnis von Calcium zu Phosphorsäure von größerer Wichtigkeit als ihre absoluten Mengen. Nachdem im vorausgehenden Kapitel das durch phosphat- und vitaminarme Nahrung erzeugte Bild der echten Rachitis besprochen wurde, hätten wir uns nun kurz mit dem Krankheitsbild zu befassen, dessen Ursache Mangel an Calcium und Vitamin in der Nahrung ist. Ein zu seiner Erzeugung geeignetes Futtergemisch, das von MCCOLLUM und seinen Mitarbeitern benutzt wurde, enthält folgende Bestandteile:

Ganzes Weizenkorn	25,0
Ganzes Maiskorn	19,5
Polierter Reis	9,5
Haferflocken	9,5
Erbsen	9,5
Bohnen	9,5
Vollmilchpulver	5,0
Casein	10,0
NaCl	1,0
Dextrin	1,5

Diese Nahrung enthält etwa das Optimum des Phosphors, wie es für Ratten gefunden wurde, während ihr Calciumgehalt so gering ist, daß junge Tiere das Wachstum einstellen; die Menge des antixerophthalmischen Faktors war gerade ausreichend, um die Entstehung der spezifischen Augenerkrankung zu verhindern.

Bei diesem Futtergemisch, das zur Erzielung eines befriedigenden Wachstums ungeeignet ist, zeigt ein Teil der Versuchstiere rachitisähnliche Veränderungen, bei einem anderen Teile fehlen diese, indes das Knochenbild ist auch

¹ Persönliche Mitteilung von Miss SIMMONDS.

nicht normal. Zulage von Calcium zu diesem Nahrungsgemisch wirkt den Knochenveränderungen entgegen, ohne sie jedoch ganz zu verhüten. Lebertran als Zulage war auch hier wieder dem Butterfett und den pflanzlichen Fetten und Ölen weit überlegen.

4. Über die Wirkung organisch gebundenen Phosphors bei der phosphatarmen Rachitis.

Wie wir sahen, ist bei der Ratte das Bild der echten Rachitis zu erzeugen durch eine Nahrung, die arm an Phosphaten und antirachitischem Vitamin ist (SHERMAN und PAPPENHEIMER, McCOLLUM, SIMMONDS, SHIPLEY und PARK). Aus dieser Feststellung ergab sich nun ohne weiteres die Frage, ob die Rolle des anorganischen Phosphats auch von organischen Phosphorverbindungen, die zu Phosphorsäure verbrannt werden, übernommen werden kann. PAPPENHEIMER, McCANN und ZUCKER unternahmen daher entsprechende Versuche mit Zulage von *Casein*, *Lecithin*, *Hefe* und *Fleisch*. Sie stellten dabei fest, daß der *Caseinphosphor* den organischen Phosphor nicht zu ersetzen vermag, was mit den Erfahrungen MELLANBYS über die ungünstige Einwirkung von Caseinzulage auf Knochenentwicklung übereinstimmt, wohl aber der Phosphor von *Lecithin*, *Hefe* und *Fleisch*.

Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß Hunger und Unterernährung eine rasche Änderung der pathologischen Knochenprozesse in der Richtung der Norm herbeizuführen vermögen. Anscheinend werden die beim Abbau von Organewebe frei werdenden anorganischen Salze für die Knochenentwicklung ohne weiteres verwendet. Damit steht in bester Übereinstimmung, daß man im Tierexperiment durch knappe Ernährung der Entwicklung rachitischer Veränderungen entgegenwirkt, während sehr reichliche Calorienzufuhr ihr Vorschub leistet. Diese Beobachtungen entsprechen übrigens ganz den Erfahrungen bei der Rachitis des Kindes.

5. Über die Bedeutung anderer Faktoren für die Entstehung der experimentellen Rachitis.

Ausgedehnte Studien über die Bedeutung, die dem Lebensalter der Versuchstiere bei der Entstehung der Rachitis zukommt, wurden von KORESCHEVSKY sowie von ECKSTEIN unternommen. Diese Forscher berichten, daß *Vitaminmangel allein* bei im übrigen sonst vollkommen richtig zusammengesetzter Nahrung *Rachitis hervorruft*, wenn die Tiere bei Beginn des Versuchs *nicht älter als 3—6 Wochen* waren. Auch GOLDBLATT berichtet über ähnliche Erfahrungen, doch sah er neben den typisch rachitischen auch *osteoporotische* Knochenveränderungen, die, wie in einem früheren Kapitel berichtet wurde, sowohl bei isoliertem Calcium- wie bei isoliertem Vitaminmangel der Nahrung beobachtet wurden.

Weiter hat man dann den Einfluß *physikalischer Faktoren*, deren Heilwirkung bei der menschlichen Rachitis erkannt worden war, auch im Tierexperiment studiert.

Im Jahre 1919 hatte K. HULDSCHINSKY¹ ausgesprochene Fälle von kindlicher Rachitis durch Bestrahlung mit ultravioletem Licht, als dessen Quelle eine Quarzquecksilberlampe (künstliche Höhensonne) diente, zur Heilung bringen können. Die Besserung der Knochenveränderungen wurde fortlaufend durch Röntgenuntersuchungen kontrolliert. Die Befunde HULDSCHINSKYs konnten von allen Nachuntersuchern bestätigt werden.

¹ HULDSCHINSKY, K.: Dtsch. med. Wschr. 1919, 712.

McCOLLUM mit seinen Mitarbeitern PARK, POWERS, SHIPLEY und SIMMONDS und unabhängig von ihnen A. F. HESS, UNGER und PAPPENHEIMER fanden die gleiche günstige Wirkung bei ihren künstlich rachitisch gemachten Ratten durch Bestrahlung mit natürlichem Sonnenlicht oder dem Licht der künstlichen Höhensonne. Bezeichnend ist, daß *schwarze Ratten weit größere Lichtdosen benötigen als Albinotiere*, die schon auf kleinste Dosen reagieren.

Als bemerkenswertes Ergebnis neuester Forschungen (A. F. HESS) sei nur noch erwähnt, daß aus dem *ultravioletten Spektrum nur ein Ausschnitt ganz bestimmter Wellenlänge (290—300 m μ)* wirksam ist. Strahlen von noch wesentlich geringerer Wellenlänge müssen demnach gänzlich unwirksam sein und in der Tat war eine Beeinflussung der rachitischen Knochenveränderungen durch Röntgenstrahlen auch in großen Dosen nicht möglich. Wie mit diesen Erfahrungen von A. F. HESS ein gegensätzlicher Befund von HULDSCHINSKY zu vereinbaren ist, bedarf noch der Nachuntersuchung.

Diese Heilwirkung des ultravioletten Lichts, die auf anatomischem Wege überzeugend nachgewiesen werden konnte, entspricht im wesentlichen der, die sich mit dem antirachitischen Vitamin herbeiführen läßt. Wie aus den Arbeiten von HESS und GYÖRGY-POPOVICIUT sowie C. FALKENHEIM hervorgeht, wird unter dem Einflusse des ultravioletten Lichts in der Haut antirachitisches Vitamin gebildet. Dieses bewirkt ebenso ein Ansteigen des Phosphatspiegels im Blutserum zu normaler Höhe und Apposition des Kalks wie das des Lebertrans. Tiefere Einblicke in den Mechanismus dieser Wirkung haben wir bis jetzt nicht. Als eine weitere chemische Beeinflussung des Blutes bei Quarzlampenbestrahlung des Körpers haben GYÖRGY und ESSINGER eine *Vermehrung des Lecithins und Cholesterins festgestellt*.

Die Entdeckung, daß das ultraviolette Licht den rachitischen Knochenveränderungen gegenüber die gleiche Wirksamkeit entfaltet, wie der antirachitische Faktor, ergab übrigens die Möglichkeit, von einer neuen Seite die pathogenetische Verschiedenheit der durch Mangel an den beiden fettlöslichen Vitaminen hervorgerufenen Störungen zu untersuchen. Ratten wurden auf eine von fettlöslichen Vitaminen völlig freie Kost gesetzt und bestrahlt. Das Ergebnis war, daß das ultraviolette Licht zwar die Knochenprozesse beeinflusste, dagegen keine Wachstumsförderung zeigte und den Ausbruch der Xerophthalmie nicht völlig zu verhindern vermochte (SHEETS und FUNK, sowie POWERS, PARK und SIMMONDS), wenngleich der Verlauf sich etwas milder gestaltete. Also auch diese Versuche, die schon kurz erwähnt wurden, lassen die rachitischen Knochenveränderungen als eine ganz selbstsündige, mit der Xerophthalmie und dem Wachstumsstillstand in keinerlei engerem Zusammenhang stehende Störung erscheinen.

Einige Bemerkungen über die Bedeutung des *Strontiums* für die Knochenbildung sind hier vielleicht noch angezeigt. Von STOELTZNER und LEHNERDT war die starke Wirkung von Strontiumsalzen auf die Bildung von osteoidem Gewebe schon vor vielen Jahren beobachtet worden. SHIPLEY und Mitarbeiter konnten diese Angaben bestätigen, fanden indes, daß *das Strontium das Calcium in der Knochenbildung nicht zu ersetzen vermag*. In Fütterungsversuchen an Ratten, wobei das Calcium fast vollständig durch Strontium ersetzt war, war der rachitische Knochenprozeß durch *Lebertran* nicht im geringsten zu beeinflussen — nach McCOLLUM der einzige Fall, in dem der Lebertran den Fehler einer zu Knochenstörung führenden Diät nicht auszugleichen vermochte¹.

¹ Auf die neuerdings von BUSCHKE-PEISER, sowie von ECKSTEIN beschriebene „Thallium-rachitis“ bleibt Zufuhr von Lebertran oder direkte Bestrahlung ebenfalls ohne Heilwirkung.

6. Neuere Untersuchungen zur experimentellen Rachitis der Ratten.

Die umfassenden Untersuchungen zur experimentellen Rachitis der Ratten, die durch die glückliche Zusammenarbeit von McCOLLUM und SIMMONDS mit den Kinderärzten SHIPLEY und PARK unsere Vorstellungen über die Bedingungen des Knochenwachstums auf eine ganz neue Grundlage stellten, wurden von zahlreichen Forschern, von denen hier nur SHERMAN und PAPPENHEIMER, HESS und UNGER, HOWLAND und KRAMER und KORENCHESKY genannt seien, im wesentlichen bestätigt.

Von deutscher Seite hat E. LOBECK¹ sich sehr eingehend mit der Frage der experimentellen Rattenrachitis beschäftigt. Seine Versuche, die auf breiter Grundlage aufgebaut wurden, haben Anspruch auf besondere Berücksichtigung. LOBECK kommt nun, obwohl auch er Rachitis bei seinen Versuchen erzeugen konnte, in wesentlichen Punkten zu anderen Anschauungen wie die amerikanischen Forscher. Die Differenz zwischen den Ergebnissen LOBECKS und denen McCOLLUMS und seiner Schule erklären sich, wie ich glaube, zum großen Teile durch Verschiedenheiten in den Versuchsbedingungen². Es kann an dieser Stelle natürlich nur einiges hervorgehoben werden. Von großer Bedeutung scheint mir zu sein, daß bei den Tieren LOBECKS Infektionen sehr häufig vorkommen, was vielleicht auf die Art, wie das Futter den Tieren gereicht wird, zurückzuführen ist.

Im Laboratorium von McCOLLUM, dessen Methodik in Amerika von den Laboratorien immer mehr übernommen wird, wird das Futter stets nur in absolut trockenem, fein pulverisiertem Zustande gereicht, das Trinkwasser ist vor Verunreinigungen vollkommen geschützt. Diese Fütterungs- und übrigen Haltungsbedingungen spielen sicherlich eine viel größere Rolle, als gemeinhin angenommen wird.

Weiter ist die Fütterung der Tiere in der Zeit vor Beginn der Versuche durchaus nicht gleichgültig. LOBECK verwandte hierbei Küchenabfälle, während McCOLLUM eine ganz bestimmte Standardkost gibt. Schließlich sei nur noch bemerkt, daß in dem bekannten Futtergemisch 3143 LOBECK Weizenmehl statt Weizengluten verwendet. Dadurch wird die Zusammensetzung des Futters von Grund auf geändert. Nach den Erfahrungen McCOLLUMS und seiner Mitarbeiter, sowie nach meinen eigenen, leben junge Ratten mit der Nahrung 3143 erstaunlich lange, im Durchschnitt 6—8 Wochen und darüber.

Es scheint daher sehr fraglich, ob man die Ergebnisse, zu denen LOBECK bei seinen Versuchen gelangte, überhaupt mit denen McCOLLUMS, die unter so vielfach ganz anderen Bedingungen erhalten wurden, vergleichen kann.

Zu der Anschauung McCOLLUMS, daß eine Störung in der Relation Ca:P bei ungenügender Zufuhr des antirachitischen Stoffes zu Rachitis führt (und zwar besonders auch bei starker Vermehrung des Calciumanteiles), was LOBECK ablehnt, hat STEPP jüngst einen Beitrag liefern können³. Wenn man in dem zur Erzeugung von Xerophthalmie im Laboratorium von McCOLLUM verwendeten Futtergemisch, dessen Zusammensetzung hier folgt, die Menge des Calciumcarbonats auf das Doppelte erhöht, so tritt schwerste Rachitis neben der Xerophthalmie auf, während das ursprüngliche Gemenge nur die spezifische Augenkrankung ohne Knochenveränderungen hervorruft.

¹ LOBECK, E.: Frankf. Z. Path. **30**, 402 (1924).

² Durch mehrmonatige Arbeiten im Laboratorium von McCOLLUM habe ich die Methodik der dort ausgeführten Arbeiten sehr genau kennengelernt.

³ STEPP: Erg. Physiol. **24** (Asher-Festband), 67 (1925).

	nur Xero- phthalmie	Xerophthalmie und Rachitis
Haferflocken	40,0	40,5
Casein (gereinigt)	5,0	5,0
NaCl	1,0	1,0
CaCO ₃	1,5	3,0
Dextrin	52,5	51,0

Es genügt hier also dieser kleine Eingriff: Erhöhung des Calciumcarbonatanteils von 1,5 auf 3,0% — die entsprechende Verminderung des Dextrinanteils von 52,5 auf 51,0 spielt bestimmt keine Rolle —, um dem Futtergemisch vollkommen neue Eigenschaften zu geben, nämlich die Fähigkeit, Rachitis hervorzurufen.

Diese in den Versuchsbedingungen sehr klaren Experimente sprechen zweifellos ganz im Sinne der McCOLLUMSchen Anschauung.

7. Pathologische Anatomie der experimentellen Rachitis.

Die durch Phosphatarmut der Nahrung bei gleichzeitigem Mangel an antirachitischem Vitamin hervorgerufene experimentelle Rachitis ist in allen Einzelheiten ein getreues Abbild der menschlichen Rachitis. Das Wesentliche ist die mangelnde Apposition des Kalkes bei normalem Abbau. Die Folge davon ist, daß die Knochen weich werden und dem Muskelzug nachgeben, wodurch es zu der bekannten Deformierung kommt.

Unter normalen Verhältnissen erfolgt der Knochenaufbau auf dem Wege der periostalen und endochondralen Ossifikation. Während die erstere bei den Röhrenknochen das Wachstum in die Breite besorgt, obliegt der endochondralen Ossifikation das Längenwachstum.

Bei der Rachitis zeigt sich in der endochondralen Ossifikation insofern eine Störung als zunächst die provisorische Verkalkung ausbleibt. Das Bild der an der Grenze zwischen Epi- und Diaphyse in einer geraden Linie aufgereihten Knorpelzellen ist bei der Rachitis stark verändert: während normalerweise hier die provisorische Verkalkung einsetzt, ist diese beim rachitischen Knochen nur ganz ungleichmäßig zu beobachten, die Knorpelzellen dringen zu den verkalkten Inseln gegen die Epiphyse vor und die sonst so scharfe Verkalkungslinie wird völlig unregelmäßig. Weiter ist das Bild der unter normalen Verhältnissen von dem Markraum aus in paralleler Anordnung gegen die Epiphyse vordringenden Capillaren gestört: Die Gefäße gehen völlig schräg durcheinander, es tritt zwischen der Diaphyse und der Gegend der provisorischen Verkalkungszone stark wucherndes osteoides Gewebe auf.

Die hier beschriebenen Veränderungen geben im wesentlichen das Bild des in so charakteristischer Weise veränderten Epiphysenteils der Extremitätenknochen wieder.

Auch die periostale Ossifikation ist bei der Rachitis schwer verändert. Vor allem fällt das starke Wuchern des inneren Periosts, des Cambiums in die Augen. Weiter gegen die Tiefe zu findet sich reichlich unverkalktes osteoides Gewebe in den Knochenbälkchen.

Wenn man bei experimenteller Rachitis durch Sonnenbestrahlung oder durch Lebertranzufuhr Heilungsvorgänge einleitet, deren Beginn zusammenfällt mit dem Ansteigen des Phosphatspiegels im Blut, so ist im histologischen Bild die beginnende Heilung zu erkennen an der plötzlich auftretenden Ablagerung von Kalksalzen in dem osteoiden Gewebe. Bekanntlich hat McCOLLUM, SIMMONDS, SHIPLEY und BECKER die sog. „Linienprobe“ zur Feststellung der be-

ginnenden Verkalkung angegeben. Es wird ein Längsschnitt durch das Epiphysenende der Tibia gemacht und nachgesehen, ob an der Grenze zwischen der Epi- und Diaphyse Kalkablagerung stattfindet.

Anhang.

Phosphatsteine im Harntraktus bei Mangel an fettlöslichem Vitamin in der Kost.

OSBORNE und MENDEL berichteten vor längerer Zeit, daß nach ihrer Erfahrung das Vorkommen von Harnsteinen ein häufiges Ereignis bei Mangel an fettlöslichen Vitaminen in der Nahrung sei. Bei 857 Autopsien wurde der Befund 91mal erhoben. Freilich, ein überzeugender Beweis für die Abhängigkeit des Befundes von der Nahrung war bisher noch nicht erbracht worden. McCOLLUM machte gegen die Anschauungen von OSBORNE und MENDEL geltend, daß 57% der mit Steinen behafteten Tiere Vitamin A in durchaus reichlicher Menge erhalten hätten und betont, daß bei seinen eigenen Versuchstieren, die eine mit Vitamin ausreichend versetzte, dagegen in anderer Hinsicht fehlerhafte Kost erhalten hätten, sehr häufig Calciumphosphatsteine in den Harnwegen angetroffen worden seien. Infolgedessen lehnt er den spezifischen Vitaminmangel als Ursache der Störung ab.

In neuester Zeit sind nun von J. FUJIMAKI¹ und von E. C. VAN LEERSUM² zahlreiche Experimente mitgeteilt worden, die die alten Versuche von OSBORNE und MENDEL bestätigen. Mangel an A-Vitamin, besonders bei gleichzeitiger Armut der Nahrung an Kalk und Phosphorsäure, führte bei *Ratten* in relativ kurzer Zeit zur Bildung von Phosphatsteinen in den Harnwegen. Die Autoren nehmen an, daß die fehlerhafte Nahrung einer Hyperkeratose der Schleimhautepithelien bewirke, in denen es zu Kalkablagerung komme; von hier gehe dann die Steinbildung aus. Ähnliche Ergebnisse wurden bei *Hunden* erzielt, bei denen auch Gallensteine beobachtet wurden. Bei röntgenologisch nachgewiesenen Steinen fand man Verkleinerung und Verschwinden der Konkremeute durch reichliche A-Vitaminfütterung.

III. Über die Verbreitung der fettlöslichen Vitamine in der Natur.

Zur Prüfung der tierischen und pflanzlichen Nahrungsprodukte auf ihren Gehalt an fettlöslichem Vitamin ist fast ausschließlich ihr Verhalten gegenüber der Xerophthalmie der *Ratten* (ihr verhütender oder heilender Einfluß) und ihr Einfluß auf die Wachstumskurve studiert worden. Es ist nun, wie aus den vorigen Kapiteln hervorgeht, durchaus nicht gesagt, daß jeder Stoff mit antioxidischer Wirkung auch antirachitische Eigenschaften entfaltet. Die Gegenwart des antirachitischen Vitamins kann ausschließlich in besonderen Versuchen mit rachitiserzeugender Kost erschlossen werden. Umfassendere systematische Untersuchungen dieser Art liegen bisher nur spärlich vor. Diese sollen besonders behandelt werden; zunächst sei das Vorkommen des antioxidischen Vitamins in der Natur besprochen.

I. Das Vitamin A oder antioxidische Vitamin.

Tierische Gewebe.

Das Vitamin A wurde (wie bei Besprechung der Versuche, die zu seinem Nachweis führten, bereits dargelegt worden ist) zuerst in den verschiedensten tierischen Fetten festgestellt.

¹ FUJIMAKI, J.: Jap. med. World **1926**, VI, 29; vgl. T. SAKI: Dtsch. med. Wschr. **53**, 517 (1927).

² VAN LEERSUM, E. C.: J. of biol. Chem. **76**, 137 (1928).

Eine der für die menschliche Ernährung wichtigsten Quellen des Vitamins A ist die *Milch und ihre Produkte*, vor allem das *Milchfett*, so daß also *Sahne und Butter* besonders reich daran sind. An etwa gleicher Stelle wäre zu nennen das *Eigelbfett*, dann das *Rinderfett*, das Fett der *Schweinenieren*, der *Leber* des *Kabeljauhodens* usw. Selbstverständlich findet sich der A-Stoff auch in anderen Organen, die mit Fett durchwachsen sind, so z. B. im Muskelfleisch der Tiere. Besonders reich soll nach SCHEUNERT das Pferdefleisch sein. Unter allen Naturerzeugnissen hat der *Dorschlebertran* den höchsten Gehalt. Schon *wenige Milligramme* (1,7—5) davon *im Tage genügen als Träger des Vitamins A, um Wachstum bei der jungen Ratte hervorzurufen, während von Butter hierfür 200—400 mg benötigt werden*. Wie der Lebertran vom Dorsch, so sind auch die *Lebertrane von einer ganzen Reihe von anderen Fischen*, die in letzter Zeit untersucht wurden, höchst wirksam. Wichtig, auch in praktischer Hinsicht, ist die Tatsache, daß der Vitamingehalt des Lebertrans bei längerer Aufbewahrung sinkt. So hat POULSSON festgestellt, daß eine etwa 30 Jahre lang aufbewahrte Lebertranprobe erheblich an Wirksamkeit eingebüßt hatte¹.

Die Lebertrane des Handels (Medizinallebertrane) sind in ihrem Vitamingehalt übrigens sehr verschieden. A. D. HOLMES² untersuchte 10 verschiedene Handelsproben auf ihren Gehalt an A-Vitamin und fand *Schwankungen der Heildosis* (bei der Rattenxerophthalmie) *zwischen 0,72 und 7,9 mg pro die*; das sind außerordentlich *große Schwankungen und sie erklären uns, warum immer wieder an dem Heilwert des Lebertrans gezweifelt wird*. Da einwandfreie chemische Differenzen an den verschiedenen Tranen sich vorläufig nicht finden lassen, bleibt nur die biologische Prüfung.

Außerordentlich *arm* an Vitamin A dagegen ist das *Schweinefett*, besonders in der Form des *Schweineschmalzes*.

Diese nach Entdeckung des Vitamins A verhältnismäßig rasch gefundenen Tatsachen wurden in ein ganz neues Licht gerückt, als es im Verlaufe weiterer Forschungen gelang, den Nachweis zu erbringen, daß *alles in tierischen Organen gefundene Vitamin A letzten Endes der Pflanze entstammt*.

Diese Erkenntnis gewann insofern auch praktische Bedeutung, als man in Übereinstimmung damit sah, daß der *Gehalt tierischer Organe an dem fettlöslichen Vitamin keine für alle Fälle gegebene Größe ist, sondern durch die Zufuhr in der Nahrung bestimmt wird*.

McCOLLUM und SIMMONDS konnten überzeugend beweisen, daß der Gehalt der Milch an dem A-Stoff abhängt von dem Gehalt der Nahrung an dem Vitamin, die der Milchspender genießt. Freilich ist selbst bei *fehlender Zufuhr des fettlöslichen Faktors niemals die Milch gänzlich frei* davon, da das Vitamin A in diesem Falle anscheinend den im Körper vorhandenen Vorräten entnommen wird; daß nach den von CRAMER jüngst vertretenen Anschauungen diese in den sog. Fettdrüsen sich finden, wurde bereits erwähnt.

Das *spärliche Vorkommen des Vitamins A im Schweinefett* erklärt sich zwanglos aus der mangelhaften Zufuhr des spezifischen Faktors in dem Futter, mit dem die Schweine in der Regel aufgezogen werden. Es besteht meist aus Kleie und Magermilch; Grünfutter dagegen, das, wie wir später sehen werden, viel Vitamin A enthält, pflegen diese Tiere nur wenig zu erhalten.

Wenn nun das an sich vitaminarme Schweinefett bei der handelsmäßigen Verarbeitung zu Schweineschmalz (durch Erhitzen auf 130° und Rühren an der Luft) in seinem kärglichen Gehalt an Vitamin A noch weiter geschädigt wird, so ist es leicht zu verstehen, daß das fertige Schweineschmalz so gut wie frei davon ist.

¹ POULSSON: Biochemic. J. 18, Nr 5, 919 (1924).

² HOLMES, A. D.: Zitiert nach Ber. Physiol. 22, 544 (1925).

Daß diese Auffassung nun auch wirklich den tatsächlichen Verhältnissen entspricht, geht aus Beobachtungen mit Schweinefett hervor, das von Tieren stammt, die reichlich mit Grünfütter ernährt wurden; der Speck dieser Tiere enthält reichlich Vitamin A.

Diese Tatsachen sind in zweifacher Hinsicht von Wichtigkeit. Erstens zeigen sie, daß *man niemals mit einer bestimmten Menge von Vitamin A in gewissen tierischen Organen und Sekreten rechnen kann*, man muß sich vielmehr erst durch den biologischen Versuch darüber unterrichten; es ist wohl kein Zweifel, daß viele Unstimmigkeiten in den Literaturangaben auf ein Außerachtlassen dieser Forderung zurückzuführen sind. Zweitens ist man durch die Kenntnis dieser Verhältnisse in die Lage versetzt, *durch eine zweckentsprechende Fütterung nicht nur Tiere, die der menschlichen Ernährung dienen, an dem Faktor A anzureichern, sondern auch die von ihnen gelieferte Milch gehaltreicher zu machen*. So hat man beobachtet, daß die Milch von Kühen, die sich auf Weide befinden, reicher an Vitamin A ist als die von Tieren, die im Stalle gefüttert werden. Weiter ist die Sommermilch gehaltvoller als die Wintermilch.

Die Nutzenanwendung dieser Erkenntnisse für die Diätetik stillender Mütter liegt nahe.

Auf Grund des jetzt vorliegenden reichen Materials darf mit größter Wahrscheinlichkeit gefolgert werden, daß das Vitamin A vom tierischen Organismus — vielleicht vorläufig richtiger vom Organismus des Säugers — nicht gebildet werden kann; es muß wie alle streng exogenen Stoffe direkt oder indirekt vom Pflanzenreich bezogen werden.

Ganz in diesem Sinne sprechen auch die neuesten Studien über die *Herkunft des Vitamins A im Lebertran*. Es konnte festgestellt werden, daß der aus der Leber des männlichen Dorsch gewonnene Tran sehr viel reicher an Vitamin ist als der vom weiblichen Tier stammende. Norwegische und englische Forscher, die dieser Tatsache nachgingen, fanden nun, daß der männliche Dorsch sich während des größten Teils des Jahres in anderen Meeresteilen aufhält, wie der weibliche und als Nahrung eine gewisse Planktonart, die sehr viel Vitamin A enthält, verzehrt; besonders ein kleiner Krebs ist hierdurch ausgezeichnet. Dieser aber, ebenso wie die übrigen Planktontiere, leben von einer Kieselalge (*Nitzschia closterium*), die sehr reichlich Vitamin A bildet.

Das Vitamin A des Lebertrans stammt also letzten Endes aus dieser Kieselalge. Im übrigen ließ sich der Beweis der Bildung des A-Vitamins durch die Kieselalge im Versuch mit Reinkulturen einwandfrei führen (JAMESON, DRUMMOND und COWARD). Eine merkwürdige Beobachtung hat vor kurzem A. D. HOLMES¹ mitgeteilt. Er fand, daß der *Vitamingehalt frisch entnommener und auf Eis aufbewahrter Leber* mit der Zeit *eher eine Vermehrung als eine Verminderung erfährt*.

Pflanzliche Gewebe.

Die Auffindung des Vitamins A in tierischen Fetten und die Feststellung seines Fehlens in einigen pflanzlichen Fetten und Ölen führte dazu, daß man die systematische Untersuchung pflanzlicher Nahrungsmittel erst später durchführte.

MCCOLLUM und DAVIS beobachteten zuerst, daß in *Weizenkeimen* Stoffe enthalten sind, die ähnliche Wirkungen entfalten wie Butterfett. Auch bei den anderen Getreidefrüchten wurde hauptsächlich im *Embryo* das A-Vitamin nachgewiesen, während die übrigen Teile der Körner kaum nennenswerte Mengen enthielten. Genannt seien hier neben dem Weizen der *Roggen*, der *Hafer*, die *Gerste*.

¹ HOLMES, A. D.: Biochemic. J. 18, Nr 6 (1924).

der *Reis* und der *Mais*, von letzterem ist die gelbe Sorte wesentlich reicher als die weiße. Auch andere Pflanzensamen enthalten, wenn auch spärlich, Vitamin A: *Baumwollsamensamen*, *Sonnenblumensamen*, ferner die Samen von *Flachs*, *Hanf*, *Hirse* sowie die *Sojabohne*.

Merkwürdigerweise sind die aus den genannten Samen gewonnenen Fette und Öle ausgesprochen arm an dem fettlöslichen Faktor, offenbar deshalb, weil dieser hier nicht in freiem Zustande, sondern gebunden an andere Substanzen vorkommt und daher bei der Gewinnung der Pflanzenöle und -fette im Ausgangsmaterial zurückbleibt. Durch primäre Alkoholbehandlung und nachfolgende Ätherextraktion läßt sich dagegen das Vitamin gewinnen. Die aus *Pflanzenfetten* und -ölen dargestellten *Margarinepräparate* enthalten nur sehr wenig von dem A-Faktor, am meisten noch die *Oleomargarine* („Oleo-oil-margarine“ der Amerikaner): praktisch als *fast völlig frei von Vitamin A* sind zu betrachten das *Mandel-*, das *Olivenöl*, das *Cocosnußöl*, das *Raps-*, das *Baumwollensaat-*, *Palmkern-* und *Babassuöl*.

Die wichtigste Quelle des Vitamins A im Pflanzenreich sind die grünen Teile der Pflanzen. Sie interessieren uns nicht nur insoweit, als sie der menschlichen Ernährung dienen, sondern auch als wichtigster Bestandteil des Futters derjenigen Tiere, deren Milch und Fleisch wir genießen. Vor allem ist der *Spinat* durch seinen großen Reichtum an dem A-Stoff ausgezeichnet, dann die *grünen Salate*, viele *Kleearten*, die verschiedenen *Kohl Gemüse*, ferner *Lattich*, viele *Rübensorten*, *Timothee* und *Alfalfa* (eine Art von Sichelklee). Aus Spinat, Kohl und Alfalfa konnten McCOLLUM und seine Mitarbeiter eine an Vitamin A sehr reiche Fraktion erhalten, die etwa 3% der getrockneten Blätter an Menge ausmachte. Die getrockneten Blätter der genannten Pflanzen erwiesen sich als wirksamer als Butter.

Sehr viel geringer ist der Gehalt an Vitamin A bei den meisten Wurzel- und Knollenpflanzen, in denen größere Mengen von Reservestoffen aufgespeichert sind („functionally storage tissues“, wie sie von den Amerikanern bezeichnet werden). Hierher gehören die *roten Rüben*, die *Runkelrüben*, die *Zuckerrüben*, der *Mangold*, die *Pastinakwurzel* usw. Eine Ausnahme machen die *Karotten* und die *gelben süßen Kartoffeln*, die reichlich A-Stoff beherbergen; die *weißen Kartoffeln* enthalten nur Spuren.

Von den Früchten ist die *Tomate* als reich an Vitamin A zu bezeichnen, in den übrigen finden sich kaum nennenswerte Mengen, so z. B. in der *Traube* und in der *Citrone*.

Die Frage, ob bei der Keimung der Pflanzen Vitamin A gebildet wird, ist neuerdings von verschiedenen Seiten (COWARD und DRUMMOND, WILSON, STEPP¹) bearbeitet worden. Während COWARD und DRUMMOND nur in solchen Samen eine Synthese stattfinden lassen wollen, die am Lichte keimen, fanden WILSON und STEPP auch in nicht belichteten Samen Vitaminbildung, wiewohl diese nach den Befunden STEPPS nur bescheiden ist.

2. Das Vitamin D oder antirachitische Vitamin.

Das antirachitische Vitamin ist, wie in den vorausgehenden Kapiteln mehrfach erwähnt wurde, in *höchster Konzentration im Lebertran* enthalten, und zwar nicht nur in dem vom Dorsch gewonnenen Tran, sondern auch im Lebertran der verschiedensten anderen Fische. Sehr reichlich findet es sich ferner im *Eigelb*. Butter enthält Vitamin D nur in sehr geringen Mengen, so daß man zur Erzielung einer antirachitischen Wirkung von der Butter einen sehr hohen Prozentsatz (bis 50% der Gesamtnahrung) nehmen müßte.

¹ STEPP, W.: Z. Biol. 83, 94 (1925).

Von den Pflanzenfetten und -ölen, wie sie vor allem zur Margarinefabrikation benützt werden, ist das *Cocosnußöl* das einzige, das kleine Mengen davon enthält.

Im Gegensatz zu den Pflanzengeweben, die als Reserve- und Aufspeicherungsorgane dienen, und aus denen die Pflanzenöle und -fette gewonnen werden, zeichnen sich die *grünen Blätter als aktiv tätige Gewebe durch einen hohen Gehalt an Vitamin D aus*. Der wirksame Stoff läßt sich frischen Blättern durch Alkohol, Äther und Aceton leicht entziehen. Wenn man auf 1000 g Futter die Extraktmenge nimmt, die 250 g Blättern entspricht (Alfalfa), so kann man damit schwere Rattenrachitis in 4—5 Wochen vollkommen zur Heilung bringen; bemerkenswert ist, daß solche mit Äther hergestellte Extrakte frei von Calcium sind und höchstens Spuren von Phosphat enthalten, so daß bei Zusatz der Extrakte eine Veränderung des Calcium- oder Phosphatgehalts der Nahrung nicht eintritt. Von HART und STEENBOCK, ebenso von SHIPLEY, KINNEY und McCOLLUM wurde kürzlich die merkwürdige Beobachtung mitgeteilt, daß getrocknete Blätter keine antirachitische Wirkung enthalten, während die frischen Blätter unzweifelhaft stark wirksam sind. Diese Beobachtung erklärt sich vielleicht aus den neuen Forschungen über die Bildung des D-Vitamins unter dem Einflusse des Lichtes (vgl. die Ausführungen weiter unten).

Unsere Kenntnisse über das Vitamin D sind bis jetzt noch sehr wenig zahlreich, und was bisher an Beobachtungen vorliegt, bedarf noch dringend der Nachprüfung. Es sei deswegen auch mit aller Reserve ein Versuchsergebnis mitgeteilt, das von SHIPLEY, KINNEY und McCOLLUM¹ vor kurzem veröffentlicht wurde, daß *weder im Spinat, noch im Kohl, noch in der Tomate nachweisbare Mengen von Vitamin D vorhanden seien*. Auch dieser Befund bedarf noch weiterer Klärung.

Die Tatsache, daß die verschiedenen Getreidesamen ganz frei von Vitamin D sind, während manche grünen Pflanzen reichlich davon enthalten, ließ daran denken, daß möglicherweise schon während des Keimens der spezifische Stoff gebildet würde.

W. STEPP hat zur Entscheidung dieser Frage Fütterungsversuche an Ratten mit der McCOLLUMschen Kost 3143 ausgeführt, in der der Weizen- und Maisanteil durch gekeimten (und nachher getrockneten) Weizen und Mais ersetzt war. Alle Tiere bekamen schwere Rachitis, so daß man annehmen muß, daß *beim Keimungsprozeß Vitamin D nicht gebildet wird*; bei dieser Schlußfolgerung wurde allerdings die Annahme gemacht, daß beim Trocknen Vitamin D nicht zerstört wird. Nachdem wir aber jetzt wissen, welche wichtige Rolle die Belichtung bei der D-Vitaminbildung spielt, erklärt sich der negative Befund STEPPS, bei dessen Keimversuchen Zutritt des Lichtes verhindert war, ohne weiteres.

IV. Zur chemischen Natur der fettlöslichen Vitamine.

a) Das A-Vitamin.

Über die *Empfindlichkeit des Vitamins A gegen verschiedene chemische und physikalische Eingriffe* waren die Meinungen bis vor kurzem noch vielfach geteilt.

Auf Grund einwandfreier Beobachtungen wissen wir jetzt, daß der anti-xerophthalmische Faktor gegen äußere Eingriffe nicht so empfindlich ist, wie man früher geglaubt hat, und zwar scheint seine Empfindlichkeit größer zu sein, wenn er in der Ölfraction von den übrigen Begleitstoffen getrennt ist; letztere üben wohl eine Art von Schutzwirkung aus. So verträgt *Butterfett*

¹ J. of biol. Chem. **59**, 166 u. 177 (1924).

2 $\frac{1}{2}$ stündiges Durchleiten von Dampf ohne Schaden, während die Wirksamkeit von Butteröl durch den Eingriff vernichtet wird. Die mannigfachen hier bestehenden Unklarheiten wurden beseitigt, als HOPKINS zeigte, daß man zwar Butter ohne Verlust ihrer spezifischen Wirkung 4 Stunden auf 120° erhitzen kann, daß dagegen der antixerophthalmische Faktor zerstört wird, wenn man während des Erhitzens einen Luftstrom durch das geschmolzene Fett hindurch leitet. Es ist also nicht die Temperatur, sondern die Oxydation, die das Vitamin vernichtet. Die Angaben von HOPKINS wurden von DRUMMOND und COWARD bestätigt. Besonders rasch wird das A-Vitamin durch Ozon zerstört (ZILVA).

Diese Feststellungen weisen ganz unzweideutig auf die Anwesenheit von leicht oxydablen Gruppen im Vitamin A hin, an deren Unversehrtheit seine Wirkung geknüpft ist. Bemerkenswert ist, daß der antixerophthalmische Stoff widerstandsfähig ist gegen Verseifung, wenn diese nicht in wässriger Lösung erfolgt und der Zutritt von Sauerstoff verhindert wird. Schon im Jahre 1914 hatten McCOLLUM und DAVIS Butterfett bei Zimmertemperatur einer milden Verseifung unterworfen und danach das Vitamin A durch Schütteln der Seifenlösung gegen Öl in größtenteils unversehrtm Zustande in dieses überführen können. STEENBOCK, SELL und BUELL konnten in Bestätigung dieses Befundes zeigen, daß sowohl Butterfett wie Lebertran mit 20proz. alkoholischer Kalilauge verseift werden können, ohne wesentlich in ihrem Vitamingehalt geschädigt zu werden: die Verseifung in der Kälte wurde auf 4 Stunden, die in der Siedehitze auf $\frac{1}{2}$ Stunde bemessen und das Vitamin A durch Ausschütteln mit Äther gewonnen.

Von größter Bedeutung für alle weiteren Versuche, in die Natur der fettlöslichen Vitamine weiter einzudringen, war die Tatsache, daß das A-Vitamin im unverseifbaren Rückstand zurückbleibt, wenn die Verseifung in Abwesenheit von Luft vor sich gegangen ist. ZUCKER, PAPPENHEIMER und BARNETT erhielten aus solchem Material nach Entfernung des Cholesterins ein hochwirksames Präparat, das sowohl Rachitis, wie Xerophthalmie in kleinsten Dosen heilte. Andererseits konnte ZUCKER aus einem Lebertranextrakt, der mit 95proz. Alkohol gewonnen war, ein Präparat herstellen, das eine 1000mal stärkere antirachitische Wirkung entfaltete als das ursprüngliche Öl, dagegen ohne Einfluß auf die Xerophthalmie war.

Bemerkenswert ist die Feststellung von S. S. ZILVA, daß Lebertran vorsichtiges Härten bei strengstem Ausschluß von Sauerstoff verträgt, ohne in seiner antixerophthalmischen Wirksamkeit beeinträchtigt zu werden¹.

DRUMMOND und WATSON beobachteten im Jahre 1922, daß alle vitamin-A-haltigen Substanzen, in erster Linie die aus der Leber von Fischen, Säugtieren und Vögeln gewonnenen Öle, dann Körperfette von anderen Tieren, Butter usw. eine purpurrote Färbung ergeben, wenn man sie in einem organischen Lösungsmittel mit einem Tropfen Schwefelsäure versetzt. Die beiden Autoren verfolgten nun die Reaktion bei vitaminhaltigem Material, durch das bei 100° längere Zeit Luft hindurchgeleitet war, weiter prüften sie den Einfluß länger-dauernder Hitzeeinwirkung, der Verseifung usw., und fanden, daß die Reaktion mit dem Vitamingehalt parallel ging. Umgekehrt fehlte die Reaktion in dem Fett von Tieren, die vitaminfrei ernährt waren. Gegen den naheliegenden Gedanken, daß das Vitamin A selbst die Ursache der Reaktion sei, sprach nun freilich die Tatsache, daß die Meeresalge *Nitzschia closterium*, die durch ihren Vitaminreichtum bekannt ist, diese Reaktion nicht gab. DRUMMOND und WATSON nahmen an, daß die Reaktion auf eine dem Cholesterin nahestehende Verbindung mit einem Aldehyd zurückzuführen ist.

¹ ZILVA, S. S.: Biochemic. J. 18, Nr 5, 881 (1924).

Ganz neuerdings berichtet nun J. C. DRUMMOND in Gemeinschaft mit O. ROSENHEIM¹ über eine neue Reaktion des A-Vitamins, die entweder mit der zu prüfenden Substanz (Öl) selbst oder ihrer Lösung in Petroläther angestellt wird: Ein Tropfen des vitaminhaltigen Öls wird mit 1 ccm *Arsentrichlorid* geschüttelt, wobei eine tiefblaue Farbe entsteht, die nach wenigen Sekunden in Purpur umschlägt und nach etwa 5 Minuten verbleicht. *Die Reaktion, die sehr empfindlich ist — noch 0,05 mg Lebertran geben sie — kann zur colorimetrischen Bestimmung des A-Vitaminegehaltes benutzt werden*; freilich Nachprüfungen stehen noch aus.

Neben diesen Reaktionen ist auch von BEZSSONOFF² vor kurzem eine Probe auf die Vitamine A und D angegeben worden, zu der das von ihm zum Nachweis des Vitamins C gebrauchte Reagens verwendet werden kann. Dieses Reagens³ ist in Anlehnung an die FOLINSche Vorschrift zum Nachweis von Phenolen erstanden, d. h. es ist im wesentlichen eine Phosphor-Molybdän-Wolframsäure mit einem geringeren Molybdängehalt.

Die Probe wird so angestellt, daß man die zu prüfende Substanz in Benzol löst und 3 ccm der Lösung mit 12 Tropfen des Reagens schüttelt. Färbt sich die wässrige Phase schön blau, so gilt die Probe als positiv.

Aus den Verseifungsversuchen wurde von STEENBOCK, SELL und BUELL geschlossen, daß das Vitamin weder ein Fett noch ein Ester sei und daß es gegen hohe Alkalikonzentration in der Hitze beständig sei. Demgegenüber ist darauf hinzuweisen, daß die genannten Beobachtungen keinesfalls so zu weitgehenden Schlußfolgerungen berechtigen⁴.

In neuester Zeit ist man in der Reinigung des Vitamins A einen großen Schritt vorwärtsgekommen. Das reinste und höchstwertige Präparat, das bisher erhalten wurde, ist das von TAKAHASHI aus Lebertran dargestellte, das den Namen *Biosterin* bekam; es hat die Formel $C_{22}H_{44}O_2$.

Die zum Wachstum von Ratten nötige Menge liegt bei etwa 0,1 mg pro 100 g Nahrung.

Das Biosterin enthält zwei Alkoholgruppen, von denen die eine tertiär, die andere primär oder sekundär ist. Es wird angenommen, daß es ein dem Cholesterin nahestehender Alkohol ist; die Formel des Cholesterins ist bekanntlich $C_{27}H_{46}O$. TAKAHASHI hat verschiedene Verbindungen des Biosterins dargestellt, so das Benzoat, das Acetat u. a. Sein Molekulargewicht beträgt 340, das des Cholesterins ist 386,37. Leider konnten die Ergebnisse TAKAHASHIS bei einer Nachprüfung durch J. C. DRUMMOND, H. J. CHANNON und K. H. COWARD nicht bestätigt werden. Die aus dem unverseifbaren Anteil des Lebertrans, der bei vorsichtigem Vorgehen den spezifischen Stoff noch voll wirksam enthält, isolierten Kohlenwasserstoffe und höheren Alkohole mit 18, 20 usw. C-Atome haben mit dem A-Vitamin offenbar nichts zu tun. Die Angaben TAKAHASHIS über *photoaktive Wirkungen* seiner Substanz verdienen sicherlich die gleiche Zurückhaltung wie ähnliche Angaben, die in letzter Zeit von einer Photoaktivität frischer Pflanzen berichtet haben. Bisher sind alle derartige Beobachtungen, so auch die von KUGELMASS MCQUARRIE über die Photoaktivität des Lebertrans,

¹ ROSENHEIM, O.: *Biochem. J.* **19**, Nr 5, 753 (1925).

² BEZSSONOFF: *C. r. Acad. Sci.* **179**, Nr 12, 572—574 (1924).

³ Vgl. beim Artikel Vitamin C die näheren Angaben.

⁴ Schon seit TREDICUM weiß man, daß es Phosphatide gibt, die gegen Verseifung sehr viel widerstandsfähiger sind als Lecithin. Cephalin beispielsweise spaltet sich bei der Verseifung nicht ohne weiteres bis zur Glycerinphosphorsäure auf, sondern nur bis zu einer komplexen Fettsäure-Glycerinphosphorsäure, die als Cephalophosphorsäure bezeichnet wurde (PARNAS).

als grobe Irrtümer erwiesen worden, die bei Prüfung mit einwandfreier Versuchsanordnung vermeidbar gewesen wären.

Noch eine weitere wichtige Beobachtung, die freilich jetzt mehr historisches Interesse hat, möge hier erwähnt werden, weil man eine Zeitlang glaubte, aus ihr einen Hinweis auf die chemische Natur des A-Vitamins zu erhalten. Im Jahre 1919 wies J. C. DRUMMOND auf den merkwürdigen Parallelismus zwischen dem Gehalt an *Gelbpigment* und an *Vitamin A* hin, dem man bei manchen Pflanzen begegnet, und sprach die Vermutung aus, daß das Vitamin identisch sei mit den beiden Farbstoffen, die die Ursache der gelben Farbe vieler Pflanzen sind, dem *Carotin* und dem *Xanthophyll*. STEENBOCK kam unabhängig von DRUMMOND zu der gleichen Anschauung, mußte jedoch sich später davon überzeugen, daß bei einer Trennung des Carotins von dem Xanthophyll das Vitamin mit dem Carotin zusammenhing, während die Xanthophyllfraktion fast vitaminfrei war.

In einer großen Zahl von Einzeluntersuchungen wurde nun die Frage nach der Identität des Vitamins mit dem gelben Pigment weiter untersucht, wobei besonders die Arbeiten von L. S. PALMER und C. KENNEDY genannt seien. Zunächst wurde gezeigt, daß es gelingt, junge Albinoratten mit einer völlig carotinfreien Nahrung normal aufzuziehen. Als Quelle des fettlöslichen Vitamins diente Milchfett vom Schaf, das völlig ungefärbt war. In einem anderen Versuche wurde statt des Schafmilchfettes farbloser Eidotter benutzt, der den Eiern von Hühnern entstammte, die gleichfalls carotinfrei ernährt worden waren. Daß eine strenge Trennung zwischen Vitamin A und den gelben Farbstoffen möglich ist, war dadurch bewiesen.

Immerhin bleibt die Tatsache als solche unberührt, daß bei gewissen Pflanzen und Fetten der Gehalt an fettlöslichem Vitamin in festen Beziehungen steht zu ihrem Gehalt an Carotin. Karotten und Tomaten erwiesen sich um so vitaminreicher, je größer ihr Farbstoffgehalt war. *Der Farbstoffgehalt ist sicherlich ein guter Indicator für die Menge des A-Faktors.* Gelbe Milch und gelbe Butter sind im allgemeinen vitaminreicher als weiße Milch und weiße Butter.

b) Das antirachitische Vitamin.

Nachdem schon von ZUCKER, PAPPENHEIMER und BARNETT die Anschauung geäußert worden war, daß das antirachitische Vitamin dem Cholesterin nahesteht, brachten die Forschungen von ALFRED F. HESS, sowie von STEENBOCK und deren Mitarbeitern entscheidende Fortschritte auf dem Wege zur Lösung der Frage.

Ausgehend von der Wirkung der ultravioletten Strahlen auf die Rachitis im Tierexperiment und beim Kinde, legte sich HESS die Frage vor, ob die ultravioletten Strahlen vielleicht imstande seien, in Material, das frei von antirachitischem Vitamin ist, die Bildung des spezifischen Stoffes anzuregen. Er ging so vor, daß er bestimmte Ölarnten, die frei von Vitamin D waren, einer Bestrahlung mit ultravioletttem Licht aussetzte, und nun die Wirksamkeit der bestrahlten Öle im Versuch am experimentell rachitischen Tier prüfte. Die Versuche ergaben einen vollen Erfolg. Es gelang, einwandfrei zu zeigen, daß eine kurzfristige Bestrahlung aller möglichen Ölarten mit der Quecksilberquarzlampe ihnen ausgesprochene antirachitische Wirksamkeit verleiht.

Die Bestrahlungsversuche wurden nun ausgedehnt auf keimenden Weizen und Salat. Nachdem HESS in Gemeinschaft mit M. WEINSTOCK festgestellt hatte, daß Weizen, der im Dunkeln zum Keimen gebracht worden war, keinerlei antirachitische Wirkungen hat, verglich er damit Weizenkeimlinge, die mit ultravioletten Strahlen behandelt waren. Auch hier ließ sich die Bildung von

Vitamin D unter dem Einfluß der Bestrahlung nachweisen, und zwar schien die wirksame Substanz in der unverseiflichen Fraktion des ätherlöslichen Extrakts zu entstehen. HESS und WEINSTOCK gingen nun in Gemeinschaft mit F. D. HELMAN noch einen Schritt weiter und wiesen nach, daß *Phytosterin* (erhalten aus Pflanzenölen) und ebenso *Cholesterin* in wässriger Emulsion antirachitisch aktiv werden, sobald sie einige Zeit mit ultravioletem Licht behandelt werden¹.

Es sei hier schon erwähnt, daß P. GYÖRGY alsbald die Versuche von HESS und seinen Mitarbeitern in vollem Umfange bestätigen konnte. Als Testobjekt dienten rachitische Kinder. GYÖRGY konnte dann weiter zeigen, daß auch *Milch bei Bestrahlung mit der Quecksilberquarzlampe ausgesprochene antirachitische Eigenschaften bekommt*.

Praktisch bedeutungsvoll ist die Tatsache, daß auch Trockenmilch durch Bestrahlung „aktiviert“ werden kann, wie GYÖRGY, A. F. HESS, MACKAY zeigten. Einem Vorschlage MOROS folgend, spricht GYÖRGY von *Jekorisation*.

Unabhängig von HESS und seinen Mitarbeitern und um die gleiche Zeit haben H. STEENBOCK und A. BLACK² ähnliche Beobachtungen machen können. Ausgehend von der Feststellung von GOLDBLATT und SOAMES, daß bei Ratten während der Bestrahlung mit ultravioletem Licht der Gehalt der Leber an D-Vitamin zunimmt, haben die beiden Autoren die ihnen zur Erzeugung von Rattenrachitis dienende Kost (aus Hirse und Luzerne bestehend) vor der Verfütterung (je 50 g Kost in einer dünnen Schicht ausgebreitet) 10–20 Minuten der Quecksilberquarzlampe ausgesetzt und dann im Fütterungsversuch geprüft: Das Ergebnis war in jedem Falle ausgesprochen günstig, d. h. *die so behandelte Kost erzeugte keine Rachitis*. Ebenso gelang es durch Bestrahlung tierischer Organe (Leber, Lungen, Muskulatur) die Bildung von D-Vitamin außerhalb des Körpers hervorzurufen.

Kurz vor HESS hatten E. M. HUME und H. H. SMITH³ die merkwürdige Mitteilung gemacht, daß Bestrahlung von Käfigen mit ultravioletem Licht die darin gehaltenen Ratten vor Rachitis bewahre, selbst wenn die Nahrung rachitis-erzeugend war: es braucht nicht betont zu werden, daß die Tiere in diesen Versuchen natürlich nicht mitbestrahlt wurden. Bei einer Nachprüfung dieser Versuche konnten E. M. NELSON und H. STEENBOCK⁴ zeigen, daß die Versuche nur dann gelingen, wenn die Exkremente in den Käfigen mitbestrahlt werden. Man mußte sich also vorstellen, daß eine in den Exkrementen enthaltene Vorstufe (Cholesterin oder Koprosterin) durch die ultravioletten Strahlen in antirachitisches Vitamin übergeführt und beim Verzehren der Exkremente aufgenommen wird.

Die Dosis von bestrahltem Cholesterin, die gegen Rachitis schützt, betrug nach A. F. HESS, M. WEINSTOCK und E. SHERMAN⁵ etwa 1 mg; der Erfolg trat auch bei subcutaner Anwendung ein. Die Aktivierung des festen Cholesterins hielt nur etwa 28 Tage an, während aktiviertes Leinöl oder in Öl gelöstes bestrahltes Cholesterin noch nach Jahren wirksam sind. Bemerkenswert ist die große Schnelligkeit, mit der die Aktivierung erfolgte: sie war schon nach

¹ HESS, ALFRED F.: The antirachitic activation of foods and of cholesterol by ultra-violet irradiation. Read before the Section on Pathology and Physiology at the 17th annual session of the Americ. med. assoc., Atlantic City, N. Y., May 1925. Vgl. ferner die zahlreichen Arbeiten zu dieser Frage im J. of biol. Chem. 1924 u. f.

² STEENBOCK, H. u. A. BLACK: Fat-soluble vitamins. XVII. The induction of growth promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultra-violet light. J. of biol. Chem. 61, 405 (1924).

³ HUME, E. M. u. H. H. SMITH: Biochemic. J. 18, Nr 6, 1334 (1924).

⁴ NELSON, E. M. u. H. STEENBOCK: J. of biol. Chem. 62, Nr 3, 575 (1925).

⁵ HESS, A. F., M. WEINSTOCK u. E. SHERMAN: J. of biol. Chem. 66, Nr 1, 145 (1925).

einer Bestrahlung von 2 Minuten nachweisbar, wenn das Cholesterin in Lösung verwandelt wurde, bei festem Cholesterin dauerte es etwa 15 Minuten.

Die Aktivierung des Cholesterins gelang nur bei Gegenwart der dem Cholesterinmolekül eigenen Doppelbildung (A. F. HESS, P. GYÖRGY-M. JENKE, WEBSTER-ROSENHEIM, v. EULER): hydrierte, bromierte, oxydierte Cholesterinderivate ließen sich durch Bestrahlung nicht mehr aktivieren. Oxydationsprozesse kamen bei der Aktivierung überhaupt nicht in Betracht (A. F. HESS, P. GYÖRGY-M. JENKE, ROSENHEIM-WEBSTER, WINDAUS); sie erfolgte auch in reiner N- oder CO₂-Atmosphäre. Bei Bestrahlung an der Luft finden nebenher auch oxydative Vorgänge statt. Wenn die ultravioletten Strahlen bei Sauerstoffzutritt längere Zeit auf die aktivierten Substanzen, sei es auf Cholesterin oder auf obige Produkte usw., oder auch auf den bereits im nativen Zustande aktiven Lebertran einwirkten, so ging die antirachitische Eigenschaft dieser Stoffe allmählich infolge oxydativer Veränderungen (Ozoneffekt!) verloren. Bei Sauerstoffabschluß zerstörte auch längere Bestrahlung das „antirachitische Vitamin“ nicht.

Auf Grund der obigen Versuchsergebnisse mußte die Vorstellung von F. KOHL, H. GEFFKEN und H. RICHTER, daß bei der Quecksilberquarzlampenbestrahlung das dabei entstandene Ozon zu einer antirachitisch wirksamen Verbindung von Ozon mit Cholesterin führe — einem Ozcholesterin —, abgelehnt werden.

ROSENHEIM und WEBSTER gelang es, aus einem in N-Atmosphäre bestrahlten aktivierten Cholesterinpräparat nach Digitoninfällung geringe Mengen einer Restsubstanz zu isolieren, die sich in Rattenversuchen noch in Mengen von $\frac{1}{100}$ mg pro die als antirachitisch wirksam erwies.

Die Frage nach der Vorstufe des antirachitischen Vitamins ist nun in neuerer Zeit durch umfassende Arbeiten von WINDAUS, die er zum Teil in enger Zusammenarbeit mit dem Physiker POHL, dem Amerikaner HESS und den Engländern ROSENHEIM und WEBSTER unternahm, entscheidend gefördert worden. POHL, der auf Veranlassung von WINDAUS die Absorptionsspektren von Lösungen wiederholt (bis zu 6mal) umkrystallisierten Cholesterins untersuchte, sah den Absorptionskoeffizienten bei 280 m μ während der Bestrahlung auf mehr als die Hälfte zurückgehen. Dabei zeigt aber, wie WINDAUS feststellen konnte, das Cholesterin keine chemisch erkennbaren Veränderungen. WINDAUS fand mindestens 99,5% des ursprünglichen Cholesterins nach der Bestrahlung unverändert wieder. So mußte man also annehmen, daß die beobachtete Abnahme des Absorptionskoeffizienten nicht das Cholesterin selbst betrifft, sondern vielmehr eine Beimengung. Und tatsächlich gelang es POHL und WINDAUS, zu zeigen, daß Cholesterinpräparate, die durch Bromierung gereinigt waren, die Banden α , β , γ (der in gewöhnlicher Weise gereinigten Cholesterinpräparate) nicht mehr erkennen ließen (Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl. 1926). Auch das biologische Verhalten der durch Bromierung gereinigten Cholesterinpräparate war ein ganz anderes: ultraviolette Bestrahlung vermochte sie nicht antirachitisch wirksam zu machen.

Die dem Cholesterin so fest anhaftende Begleitsubstanz, die sich nur durch ihr spektroskopisches Verhalten nachweisen läßt, die dem Cholesterin in einer Menge von $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{50}$ % anhaftet und durch Bestrahlung antirachitisch wirksam wird, hat WINDAUS als *Provitamin* bezeichnet; sie ist nach ihm höchstwahrscheinlich identisch mit dem von TANRET aus dem Mutterkorn zuerst dargestellten Ergosterin, das WINDAUS und GROSSKOPF auch aus der Hefe isoliert haben. Das Ergosterin hat die Formel C₂₇H₄₂O. Es unterscheidet sich vom Cholesterin dadurch, daß es nicht eine, sondern drei Doppelbindungen hat. Das dem Ergosterin zukommende charakteristische Absorptionsspektrum ist etwa 4000mal so stark als das der üblichen Cholesterinpräparate. In Versuchen an

rachitischen Ratten genügte ein tausendstel Milligramm bestrahlten Ergosterins als Tagesgabe, um in etwa 3 Wochen Heilung herbeizuführen. Das Provitamin unterscheidet sich — soweit man bisher sagen kann — in nichts von dem Ergosterin. So kann das charakteristische spektroskopische Verhalten des Provitamins zu seinem Nachweis benutzt werden, wenngleich man bei allen wichtigen Entscheidungen die Prüfung im Tierexperiment nicht missen möchte (WINDAUS). Durch Umkrystallisieren des gewöhnlichen Cholesterins aus Essigester oder durch Destillation im Hochvakuum kann das Provitamin auf das 20fache angereichert werden. Es wird an Blutkohle sehr leicht adsorbiert, so daß man es auf diese Weise unschwer vom Cholesterin trennen kann.

Die Art der Umwandlung, die sich an dem Provitamin beim Übergang in antirachitisches Vitamin vollzieht, ist noch nicht näher erforscht. Sicher ist, daß das ultraviolette Spektrum dabei eine charakteristische Veränderung erfährt und daß der aktive Stoff im Gegensatz zum Cholesterin und zum Provitamin durch Digitonin nicht mehr fällbar ist. WINDAUS denkt an eine Isomerisierung oder Polymerisierung.

In der Weiterführung der Experimente über die analoge Wirkung der Bestrahlung mit ultravioletttem Licht und der Zufuhr des antirachitischen Vitamins ist man jüngst zu sehr bemerkenswerten Ergebnissen gekommen. HART, STEENBOCK, LEPROVSKY, KLETZIEN, HALPIN und JOHNSON¹ haben die Legefähigkeit der Hühner durch Lebertranzufuhr und ebenso durch Ultraviolettbestrahlung stark steigern können. Aber auch eine Steigerung der Bebrütbarkeit war nachzuweisen und — was vielleicht praktisch von Bedeutung ist — *die antirachitische Wirksamkeit des Eigelbs in den Eiern wurde durch Bestrahlung der Legehennen auf das Zehnfache der Norm gesteigert.*

B. Das antineuritische Vitamin oder Vitamin B.

(Wasserlösliches Vitamin B, wasserlöslicher Faktor B, Antineuritin, antineuritisches Prinzip, Beriберischutzstoff.)

1. Die Entdeckung der experimentellen Beriberi.

In einem früheren Kapitel, in dem die ersten Tierexperimente geschildert wurden², die zur Entdeckung des fettlöslichen Vitamins führten, wurde des näheren ausgeführt, wie in diesen Versuchen sich der Mangel noch eines weiteren und zwar wasserlöslichen Nahr-faktors geltend machte. Daß dieser letztere längere Zeit übersehen worden war, lag daran, daß er unerkant als „Verunreinigung“ des Milchezuckers in das Nährstoffgemisch Eingang gefunden hatte.

Die Forschungen der Ernährungsphysiologen trafen hier zusammen mit der von der Beriберiforschung ausgehenden Arbeitsrichtung, die auf der Entdeckung der Polyneuritis *gallinarum* durch ELJKMAN im Jahre 1897 basierte.

Daß die ELJKMANsche Entdeckung nicht sofort den weitreichenden Einfluß auf die Ernährungsphysiologie ausübte, d. h. daß sie nicht der direkte Ausgangspunkt für die moderne Vitaminlehre wurde, hängt wohl mit einigen äußeren Umständen zusammen. Zunächst blieb die Beobachtung vielen Physiologen unbekannt und ELJKMAN selbst suchte die neugefundenen Tatsachen in erster Linie der Klärung und der Therapie der Beriberi dienstbar zu machen. Hierzu kam, daß ELJKMAN anfangs nicht an das Fehlen unbekannter Nahr-faktoren

¹ HART, STEENBOCK, LEPROVSKY, KLETZIEN, HALPIN u. JOHNSON: J. of biol. Chem. **65**, Nr 3, 579 (1925).

² Siehe S. 1171—72.

dachte. Erst später wurden von GRIJNS, VORDERMAN u. a. derartige Gedanken ausgesprochen, ohne jedoch, da die entsprechenden Arbeiten in der Beriberi-literatur erschienen, weiteren Kreisen bekannt zu werden.

Rein geschichtlich wäre zur Entdeckung der Polyneuritis gallinarum nur das folgende zu bemerken. EIJKMAN, der als Arzt in einem Gefängnis in Java tätig war, beobachtete bei den Hühnern des Spitals das Auftreten einer mit Lähmung der Extremitäten einhergehenden Erkrankung, die eine vollkommene Analogie zu der Beriberi seiner Patienten bot. Ein zufälliger Umstand erlaubte ihm festzustellen, daß die Hühner seit einiger Zeit ausnahmsweise mit gekochtem, geschältem Reis, den Resten der Spitalküche, anstatt mit rohem, ungeschältem Reis gefüttert worden waren. Des weiteren konnte er bemerkenswerte zeitliche Beziehungen zwischen der Verabreichung dieser Nahrung und der Dauer der Erkrankung feststellen. Am 10. Juni hatten die Hühner zum ersten Male den geschälten Reis bekommen, am 10. Juli zeigte sich zum ersten Male die Erkrankung. Vom 20. November wurden die Tiere wieder wie früher ernährt und kurze Zeit später war die Krankheit erloschen. Es waren also ganz enge Beziehungen zwischen der Nahrung und der merkwürdigen Polyneuritis festgestellt.

In rascher Folge gelang es EIJKMAN nun, noch eine Reihe weiterer wichtiger Feststellungen zu machen. Es zeigte sich, daß dem Fruchthäutchen des Reis, das gewöhnlich beim Polieren als Abfallstoff entfernt wird, eine besondere Rolle zukommt. Die Reiskleie, die aus den äußeren holzigen Fruchthüllen, den Spelzen, ferner dem sog. Silberhäutchen (Fruchthäutchen) und der ihm anhängenden Aleuronzellenschicht besteht, vermag nämlich, wenn sie in nicht zu geringer Menge neben dem polierten Reis gereicht wird, das Auftreten der Erkrankung zu verhindern, ja sie vermag sogar die schon ausgebrochene Krankheit zu heilen. Und zwar ist es die *Aleuronzellenschicht*, auf die es ankommt. Weder die Entfernung der Spelzen, noch die Entfernung des aus einer dünnen Cellulosemembran bestehenden Silberhäutchens verändert den Reis in der Weise, daß er krankmachend wirkt, vielmehr ist es der beim Polieren in der Regel eintretende Verlust der Aleuronzellenschicht. Dadurch erklärt es sich auch, warum beim Genuß von „gedämpftem“ Reis Beriberi nicht zu beobachten war. Beim Dämpfen des Reis wird der ganze Reis in den Spelzen erst kurze Zeit gekocht oder dem strömenden Dampf ausgesetzt und erst dann gemahlen. Dabei kommt es zu einer Verkleisterung der obersten Stärkeschichten und die Aleuronschicht wird gewissermaßen an das Reiskorn fixiert. Wird nun der Reis gemahlen, so bleibt sie zum größten Teile erhalten.

Erst sehr viel später wurde durch McCOLLUM und DAVIS gezeigt, daß der *Keimling derjenige Teil des Reiskornes ist, der den wirksamen Stoff in größter Menge enthält.*

Eine klare Deutung der EIJKMANSchen Entdeckung war erst einer späteren Zeit vorbehalten. GRIJNS war, wie es scheint, der erste, der klar den Gedanken aussprach, daß die Krankheit dann entstehe, wenn in der Nahrung Stoffe fehlen, die für den Stoffwechsel des peripherischen Nervensystems von Bedeutung sind. SCHAUMANN suchte diese Stoffe unter den organischen Phosphorverbindungen. Da machten im Jahre 1911 TERUUCHI und FUNK die wichtige Mitteilung, daß es ihnen gelungen sei, aus *Reiskleie einen von Phosphor fast völlig freien Extrakt darzustellen, der in erstaunlich kleinen Dosen, subcutan injiziert, die Lähmungen beriberikranker Tauben zu beseitigen vermochte.* Die FUNKSche Entdeckung und die im Anschluß daran von ihm aufgestellte Vitamintheorie hat der Forschung einen mächtigen Anstoß gegeben. Freilich die Frage, ob die den nervösen Erscheinungen der experimentellen Beriberi gegenüber sich wirksam erweisende Substanz der einzige Körper ist, dessen Mangel die Ursache der Erkrankung

bildet, schien zunächst ganz ungeklärt. Heute wissen wir, daß beim Polieren des Reis neben dem Vitamin B noch andere wichtige Stoffe verlorengehen, nämlich Eiweiß, Mineralstoffe und Vitamin A.

Weitaus die größte Anzahl der Versuche, auf die sich unsere Kenntnisse vom antineuritischen Vitamin und von der spezifischen Avitaminose — der experimentellen Polyneuritis oder Beriberi — gründen, wurden an *Tauben* ausgeführt, da diese Tiere sich zur experimentellen Erzeugung der Krankheit ganz besonders gut eignen. Später hat man vereinzelt auch mit anderen Tieren experimentiert, bis dann — besonders von seiten der amerikanischen Forscher bei den schon oben erwähnten Experimenten über künstliche Ernährung — fast ausschließlich die Ratte als Versuchstier Verwendung fand; freilich wurde hierbei weniger Gewicht auf ein eingehendes Studium der klinischen Erscheinungen als auf die Wachstumskurve gelegt. In der amerikanischen Literatur nannte man das antineuritische Vitamin kurzweg „*water-soluble B*“, in der englischen vielfach „*growth-promoting water soluble B-factor*“.

Daß das B-Vitamin ganz unabhängig von den Forschungen über experimentelle Beriberi entdeckt wurde, geht vor allem auch daraus hervor, daß man längere Zeit hindurch das antineuritische Vitamin und den wasserlöslichen Faktor B für verschiedene Substanzen hielt.

2. Das Studium der Insuffizienzerscheinungen bei Mangel an B-Vitamin in der Nahrung.

Ein eingehendes Studium der Insuffizienzerscheinungen bei B-Vitaminmangel in der Nahrung war erst gegeben, als man durch systematische Fütterungsversuche mit reinsten Nährstoffen die Bedürfnisse des tierischen Organismus näher kennengelernt hatte. Von besonderer Bedeutung waren vor allem die Versuche, die zur Auffindung des A-Vitamins geführt und einen Einblick in die Verteilung dieses Körpers in der Natur ergeben hatten. Man war nun in der Lage, durch getrennte Zulagen von Vitamin A und Vitamin B zu einer vitaminfreien Grundkost die verschiedene Wirkung der beiden Vitamine in ein und demselben Versuche darzutun. Besonders gut geeignet ist die Ratte als Versuchstier, da sie das antiskorbutische Vitamin nicht zu benötigen scheint.

Bevor man klar zwischen drei verschiedenen Vitaminen unterschied, benutzte man, um das Krankheitsbild der experimentellen Polyneuritis zu erzielen, als Futter hauptsächlich polierten Reis. Sehr bald fand man jedoch, daß sich ein analoges Krankheitsbild durch Verfütterung einer ganzen Reihe von anderen entsprechend vorbereiteten Körnersorten erzielen läßt. In jedem Falle ist das Entscheidende die Entfernung derjenigen Teile, in denen sich das Vitamin B findet; das ist ebenso wie beim Reis der unter dem Cellulosehäutchen gelegene Teil des Kornes, sowie der Embryo. *Beriberierzeugend* wirken also *geschälte Gerste, geschälter Weizen*, dann alle aus *reinstem Gersten- oder Weizenmehl* bereiteten *Brote, Graupen, Tapioka*, dann die verschiedenen Sorten von *Stärke*, schließlich, wie wir noch hören werden, jede an sich ausreichende Nahrung, bei der durch besondere Eingriffe (Erhitzen bei alkalischer Reaktion, langes Lagern usw.) das Vitamin B zerstört ist.

Wenn wir von der auf diese letztere Weise B-vitaminfrei gemachten Nahrungsmitteln absehen, so handelt es sich bei den Nährprodukten, die als beriberierzeugend gelten, vorwiegend um Erzeugnisse aus Getreidekörnern, bei denen durch besondere technische Maßnahmen wichtige Teile des ganzen Kornes entfernt sind, nämlich außer der holzigen Hülle das Fruchthäutchen nebst den unmittelbar darunter liegenden Schichten und der Embryo. Es ist nun zu be-

denken, daß in diesen Teilen außer dem Vitamin B noch andere wichtige Stoffe enthalten sind, an denen das Müllereiprodukt gleichfalls ärmer wird. Es wurde das bereits kurz angedeutet. Abgesehen von wichtigen Salzen sind beispielsweise im Keimling, wie das bei der biologischen Bedeutung dieses Gebildes leicht begreiflich ist, hochwertige Eiweißstoffe und alkohol-ätherlösliche Substanzen enthalten; diese letzteren betragen beim Weizenkeimling nicht weniger als 10%, und es finden sich in ihm ganz erhebliche Mengen von A-Vitamin.

Bei der technischen Verarbeitung von Getreidefrüchten zu Nahrungsmitteln für den Gebrauch beim Menschen tritt also ein Verlust nicht nur an Vitamin B, sondern noch an anderen lebenswichtigen Stoffen auf. Die bei einseitiger Ernährung mit einem solchen Nahrungsprodukt auftretenden Insuffizienzerscheinungen sind also nicht als reine Avitaminosesymptome zu werten, vielmehr als Mischform mit den auf anderweitigen Mangel zu beziehenden Symptomen aufzufassen.

Will man die Ausfallserscheinungen, die durch das Fehlen eines Vitamins in der Nahrung hervorgerufen werden, in vollkommen reiner und eindeutiger Weise demonstrieren, so ist zweifellos der Weg des Fütterungsversuches mit einem aus reinsten Nahrungsstoffen zusammengesetzten Gemenge unter Zugabe von Vitaminen mit Ausnahme des gerade zu prüfenden der bessere. Die Art der Versuchsanordnung ist bekanntlich durch die amerikanischen Forscher bis in alle Feinheiten ausgebaut worden.

a) Die Insuffizienzerscheinungen bei Ausschaltung des B-Vitamins im Tierexperiment.

Die Erscheinungen bei Tauben und Hühnern.

Die überwältigende Mehrzahl der an Vögeln ausgeführten Studien über die Folgen der B-Vitaminausschaltung ist mit poliertem Reis ausgeführt worden, der, wie im vorigen Kapitel gezeigt wurde, nicht nur frei von dem B-Faktor, sondern gleichzeitig arm an anderen höchst wertvollen Nährstoffen ist. Dabei sei noch einmal ausdrücklich betont, daß vor allem auch das Vitamin A vollkommen fehlt. Nach den Untersuchungen STEPPS sowie FUNKS scheint allerdings bei ausgewachsenen Vögeln ein nennenswerter Bedarf an dem A-Faktor nicht zu bestehen; immerhin ist diese Frage noch nicht endgültig beantwortet.

Die beste Beschreibung der Taubenberiberi verdanken wir C. FUNK. Die Tauben pflegen in der ersten Woche des Versuchs den dargebotenen Reis gewöhnlich noch mit großer Gier zu fressen. Dann läßt der Appetit allmählich nach und wird schließlich so gering, daß die Tiere, sich selbst überlassen, kaum mehr Nahrung aufnehmen. Werden die Tiere zu dieser Zeit zwangsweise gefüttert, so zeigen sie nach etwa 10—20 Tagen charakteristische Krankheitserscheinungen. Bei einem Teil der Tiere entwickelt sich eine *Erschwerung der Gehfähigkeit*, dann treten plötzlich *schwere spastische Erscheinungen* auf, der Kopf wird durch *einen Krampf der Halsmuskeln* gegen den Rücken gezogen und die Beine an den Bauch gepreßt. Nicht selten gelingt es, diese letztere Erscheinung hervorzurufen dadurch, daß man das Tier einige Male an den Beinen in der Luft herumschwingt (KJHN). Nach Auftreten der spastischen Erscheinungen gehen die Tiere meist rasch unter schweren Atemstörungen zugrunde. Bei einem anderen Teile der Tiere entwickeln sich ganz allmählich schwere Lähmungen, so daß schließlich völlige Unbeweglichkeit eintritt; sie verenden dann, ohne besonders charakteristische Erscheinungen gezeigt zu haben. Zwischen diesen beiden Krankheitstypen können alle möglichen Übergänge beobachtet werden, unter denen die zwangsweise ernährten Tiere eingehen.

Von den Tauben, die bei fortschreitender Nahrungsverweigerung sich selbst überlassen bleiben, zeigen etwa 30% die gleichen Erscheinungen wie die zwangsweise gefütterten. Die übrigen gehen ganz allmählich unter den Erscheinungen einer langsam zunehmenden Schwäche zugrunde.

Das am frühesten auftretende Symptom des B-Vitaminmangels, die Appetitstörung, ist ganz regelmäßig begleitet von gleichmäßig fortschreitender Körpergewichtsabnahme. Die Gewichtskurve geht nach abwärts, auch wenn, wie das nicht selten beobachtet wird, nach einer längeren Pause absoluter Nahrungsverweigerung plötzlich für einige Zeit wieder ganz erkleckliche Futtermengen aufgenommen werden. Die Körpergewichtsabnahme erreicht bis zum Tode den Betrag von etwa 40% des Körpergewichts (SCHAUAMANN).

Bei den *Hühnern* verläuft die experimentelle Beriberi unter ganz ähnlichen Erscheinungen wie bei den Tauben, weshalb hier auf eine gesonderte Darstellung verzichtet werden kann.

Noch einige wichtige Störungen mögen erwähnt werden, die am Verdauungskanal bei der Vogelberiberi zur Beobachtung kommen. Sowohl Tauben wie Hühner bekommen sehr häufig *Durchfall*. Statt des festen weißen Kotes wird eine schleimige, stark wasserhaltige, manchmal schwach gelblich gefärbte Flüssigkeit entleert. Der *Kropf* ist häufig abnorm prall mit Speise gefüllt, so daß man den Eindruck hat, daß seine *sekretorisch-motorische Tätigkeit schwer beeinträchtigt ist*.

Die Erscheinungen bei der Ratte.

Im Verlauf der zahlreichen, besonders in den angelsächsischen Ländern ausgeführten Versuche, in denen künstliche Nährstoffgemische mit oder ohne Zusatz von A-Vitamin an Ratten verfüttert wurden, hatte man hauptsächlich der Beeinflussung des Stoffwechsels, dem Verhalten der Nahrungsaufnahme und der Körpergewichtskurve seine Aufmerksamkeit geschenkt, dagegen das Endstadium der Krankheit, in dem die Lähmungen in die Erscheinung treten, weniger studiert.

Da Ratten ein sehr ausgesprochenes Bedürfnis nach dem A-Faktor haben, so muß bei der Erzeugung eines lediglich auf Mangel an Vitamin A zu beziehenden Krankheitsbildes dafür gesorgt werden, daß das Futter ausreichende Mengen des A-Stoffes enthält.

Eine zur Erzeugung von Beriberi bei Ratten gut geeignete, aus reinsten Nahrungsstoffen zusammengesetzte Kost ist die folgende im Institut von McCOLLUM viel verwendete Mischung:

Casein (gereinigt)	18,0
Salzgemisch (Nr. 185) ¹	3,7
Agar-Agar	2,0
Dextrin	71,3
Butterfett	5,0

Es soll zunächst die Einwirkung des B-Mangels auf das *Wachstum* junger Ratten besprochen werden. Wenn die beiden Vitamine (A und B) in der Nahrung vollkommen fehlen — Vitamin C benötigt die Ratte in nennenswerten

¹ Das Salzgemisch Nr. 185 von McCOLLUM besteht aus:

NaCl	0,173
MgSO ₄ (anhydr.)	0,266
NaH ₂ PO ₄ + H ₂ O	0,347
K ₂ HPO ₄	0,954
CaH ₄ (PO ₄) ₂ H ₂ O	0,540
Fe-Citrat	0,118
Ca-Lactat [Ca(C ₃ H ₅ O ₃) + 5H ₂ O] . . .	1,300

Mengen sicherlich nicht —, so hört das Wachstum vollkommen auf. Mangel an A-Vitamin wird dagegen auf beschränkte Zeit vertragen und es kann sogar in gewissem Umfange Wachstum dabei erfolgen, während B-Mangel sofort mit Wachstumsstillstand beantwortet wird. Das B-Vitamin wird also im Gegensatz zum A-Faktor im Organismus überhaupt nicht gespeichert.

Die folgenden Kurven, die dem Report des englischen Medical Research Council¹ entnommen sind, veranschaulichen diese Verhältnisse sehr gut².

Versuche an Ratten, in denen die „Polyneuritis“-Symptome sorgfältig beobachtet wurden, lagen bis vor kurzem nur spärlich vor, so von H. SCHAUMANN und J. C. DRUMMOND. In letzter Zeit wurden von F. HOFMEISTER³ und B. KIHN⁴ eingehende Beobachtungen mitgeteilt, die eine Reihe neuer Befunde brachten. Die Nahrung der Versuchstiere bestand aus Casein, Stärke, Fett, Lebertran und den nötigen anorganischen Salzen⁵. Von Vitaminen waren also nur die beiden fettlöslichen Vitamine zugegen, es fehlten das antineuritische Vitamin B

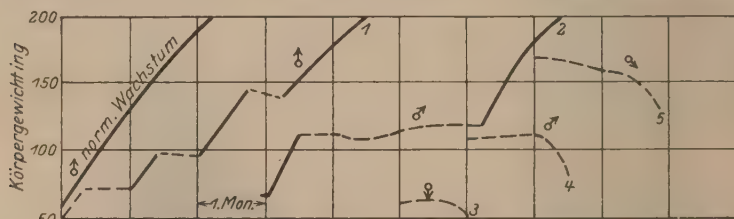


Abb. 48. Kurven, die den Einfluß des B-Vitamins auf das Wachstum erläutern. Die ausgezogene Linie bedeutet: vollwertige Kost; die gestrichelte Linie bedeutet: Nahrung frei von Vitamin B.

und das antiskorbutische Vitamin C. Da, wie allgemein angenommen wird, ein Bedarf an diesem letzteren Vitamin bei der Ratte nicht besteht, so hat man bei den Ernährungsversuchen diesem Nahrungsfaktor niemals besondere Beachtung geschenkt. Im Verlauf seiner Untersuchungen machte HOFMEISTER die Beobachtung, daß man ein viel charakteristischeres Krankheitsbild statt durch plötzliche, durch allmähliche Ausschaltung des B-Vitamins aus der Nahrung bekommt. Die Erscheinungen entwickeln sich dann wesentlich langsamer und bilden sich

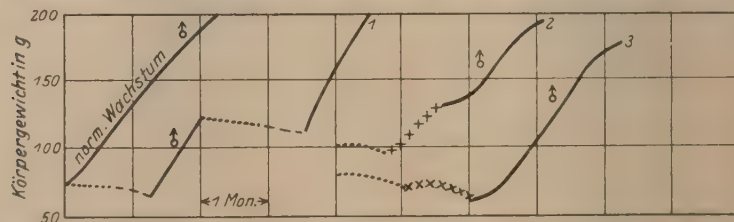


Abb. 49. Kurven, die den Einfluß der beiden Vitamine A und B auf das Wachstum erläutern. Ausgezogene Linie (—) vollwertige Kost; gestrichelte Linie (---) Mangel an B-Vitamin; Kreuzlinie (××××) Mangel an A-Vitamin; punktierte Linie (· · · ·) Mangel an A- und B-Vitamin.

¹ Report on the present state of knowledge of accessory food factors (spec. report series) Nr 38 (revised), 17. London 1924.

² Siehe Abb. 48—49.

³ HOFMEISTER, F.: Sonderband zum Zbl. Path. **33**, 21 (1923).

⁴ KIHN, B.: Biochem. Z. **128**, 540 (1922); **129**, 477 (1922).

⁵ Näheres über die Zusammensetzung des Futters, besonders auch über Beseitigung der „Koprostase“ durch Zugabe von extrahiertem Filtrierpapier, vgl. in der Arbeit von KIHN.

deutlicher aus, als wenn die Nahrung von Anfang des Versuches an völlig frei von Vitamin B ist. Zuerst zeigt sich auch hier wiederum die bei allen Avitaminosen beobachtete Abnahme des Appetits; daneben treten eine sich allmählich verstärkende Trägheit und Teilnahmslosigkeit in die Erscheinung. Es kommt sehr bald zu erheblicher Abmagerung und fortschreitender Schwäche, unter der die Tiere, ohne daß sonstige Zeichen sich geltend machen, zugrundegehen; die Todesursache ist in diesen Fällen von „stummer“ Beriberiform häufig eine Bronchopneumonie oder eine schwere nekrotisierende Enteritis. Wesentlich häufiger als diese ist die *spastisch-ataktische* Form, wenngleich auch hierbei die Erscheinungen nicht immer voll entwickelt sind. Man kann indessen durch gewisse Maßnahmen die Symptome zu voller Entwicklung bringen, und zwar unter Umständen auch bei der stummen Form, wenn man das Versuchstier mit der Pinzette am Schwanz langsam hin und her schwingt. Nach anfänglichen, meist vergeblichen Versuchen, am eigenen Schwanz und an der Pinzette emporzuklettern, fängt das hängende Tier zu rotieren an, wobei der Schweifansatz gegen Rumpf und Kopf einen stumpfen Winkel bildet (KIHN). Wird das Tier nun hingelegt, so tritt der eigentliche *Beriberianfall* auf: „*Kontinuierliche Drehungen im Kreise nach einer Seite, Reitbahnbewegungen*, begleitet von bohrenden Bewegungen des Kopfes und Rückwärtslaufen. Vielfach sieht man auch Tiere, die sich wie eine Rolle nach einer Seite 20—25 mal fortwälzen, bis das akute Stadium ausgeklungen ist und die Tiere wieder zu laufen vermögen, humpelnd und unsicher mit gekrümmtem Rücken und gesenktem Kopf“ (KIHN). HOFMEISTER und KIHN haben auf Grund ihrer Beobachtungen nachdrücklich betont, daß *die geschilderten Symptome auf Veränderungen in gewissen Hirngebieten, im Kleinhirn, in der Haube, im roten Kern, evtl. auch in dem Labyrinth deuten*. Und KIHN hat neuerdings in der Tat anatomische Veränderungen in den genannten Gebieten feststellen können. So sehr man also geneigt sein könnte, die klinischen Erscheinungen als die Folge dieser Veränderungen aufzufassen, so ist andererseits zu bedenken, daß sowohl die spastischen wie die ataktischen Erscheinungen innerhalb 24 Stunden durch Anwendung eines Antineuritinpräparates zum Verschwinden gebracht werden können: diese Beobachtung spricht dafür, daß die klinischen Symptome zunächst nur durch eine Veränderung der Leistungsfähigkeit der nervösen Apparate zu erklären sind.

HOFMEISTER¹ faßt seine Vorstellung über die Genese des Krankheitsbildes in die folgenden Worte: „*Die funktionierenden Elemente des Nervensystems, Ganglienzellen, deren Fortsätze und die Achsenzylinder, bedürfen der reichlichen Zufuhr des B-Vitamins. Bei dauerndem Mangel daran stellen sie ihre Funktion ein und degenerieren schließlich. Diese Veränderungen vollziehen sich in verschiedenen Nervenbezirken ungleich rasch. Dabei hat die Tierspezies entscheidenden Einfluß. Bei Mensch und Huhn scheinen die peripheren Nerven zuerst und stärker zu leiden, bei der Ratte und der Taube das zentrale Nervensystem.*“

b) Zur Wirkungsweise des Vitamins B.

Das Vitamin B ist dasjenige Vitamin, bei dem es zum ersten Male gelang, mit weitgehend gereinigten Extrakten ausgesprochene Wirkungen zu erzielen. Die von FUNK im Jahre 1911 aus Reiskleie dargestellte Substanz, die den Namen *Vitamin* erhielt, war durch Fällung mit Phosphorwolframsäure aus hydrolysiertem alkoholischem Reiskleieextrakt erhalten worden. Nach weiterer Reinigung konnte FUNK mit dieser Substanz, die in einer Dosis von 0,05 g intramuskulär eingespritzt wurde, die schweren nervösen Erscheinungen bei der experimentellen

¹ HOFMEISTER: Biochem. Z. 128, 540 (1922).

Polyneuritis in wenigen Stunden beseitigen. Die Heilversuche gelangen am besten bei den spastischen und ataktischen Erscheinungen, viel unsicherer war die Beeinflussung der Lähmungen. Im Vergleich zu den bei geeigneten Fällen geradezu zauberhaften Wirkungen im Bereiche des Nervensystems, die übrigens in der Regel nur kurze Zeit anhalten, findet man freilich sonst kaum Erscheinungen, die als Heilreaktionen aufgefaßt werden können. Wohl kommt es vorübergehend zu einer – unter Umständen recht ausgesprochenen – Steigerung der Freßlust, aber nach einigen Tagen verschwindet auch diese und die Tiere gehen trotz nochmaliger Einspritzung des Präparates zugrunde.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die früher dargestellten *Antineuritispräparate im allgemeinen mit fortschreitender Reinigung immer unwirksamer wurden*, und daß die Heilwirkung weitgehend gereinigter Präparate nur auf einen ganz bestimmten Funktionsausfall sich beschränkte, während dem Ausgangsmaterial die umfassende Wirkung zukam.

Man hat aus Beobachtungen dieser Art bis vor kurzem vielfach den Schluß ziehen zu dürfen geglaubt, daß das Vitamin B aus einem Komplex verschiedener Substanzen besteht, deren Gesamtheit zu einer vollen Wirkung notwendig ist. Ob diese Anschauung den tatsächlichen Verhältnissen entspräche, erschien zweifelhaft, seitdem man sich klar gemacht hatte, daß Zugabe von vitaminhaltigem Material vielfach auch eine Anreicherung der Nahrung an anderen Stoffen bedeutet, an der die Grundnahrung vielleicht gerade arm ist. Es wurde bereits an anderen Stellen mehrfach betont, daß gerade *die Versuche mit poliertem Reis keine klaren Ergebnisse liefern*, da der Reis nicht nur in bezug auf das Vitamin B, sondern auch in anderer Hinsicht insuffizient ist. Es ist daher in Versuchen mit poliertem Reis kaum möglich, etwas Sicheres über die Wirkung eines vitaminhaltigen Extraktes auszusagen.

Sehr eingehend wurde die bei Entziehung des B-Vitamins zuerst in die Augen fallende Erscheinung, der *Appetitverlust*, bei der Ratte studiert. Junge Tiere fressen in der ersten Woche die B-vitaminfreie Kost häufig gierig und nehmen sogar etwas an Gewicht zu. In anderen Fällen ist die Nahrungsaufnahme sehr unregelmäßig und das Gewicht daher erheblichen Schwankungen unterworfen. Im weiteren Verlauf läßt die Freßlust immer mehr nach und die Zufuhr von Nahrung hört schließlich fast ganz auf. Das Körpergewicht sinkt entsprechend ab. Wenn nach Zufuhr einer geringen Menge Vitamin B – auch auf subcutanem Wege – die Tiere wieder reichlich Nahrung zu sich nehmen, so geht das Körpergewicht sofort wieder in die Höhe; die Wirkung subcutaner Zufuhr von B-Vitamin beweist übrigens schlagend (wie schon im allgemeinen Teile dargelegt wurde), daß *die vitaminfreie Kost nicht wegen ihrer Geschmacklosigkeit verweigert wird*.

Nach THOMAS B. OSBORNE ist die *verminderte Nahrungsaufnahme, wenigstens zu einem Teile, Folge einer allgemeinen Herabsetzung der Stoffwechselprozesse*, die durch den Mangel an B-Vitamin verursacht ist. Aber sicherlich ist dies nicht das einzige entscheidende Moment und hat keinesfalls Geltung für die Zustände allerschwerster Nahrungsverweigerung. Auf Grund älterer und vor allem auch neuerer Untersuchungen wird man die Erklärung vielleicht in Sekretionsstörungen im Magendarmkanal zu suchen haben, die sich einige Zeit nach der Ausschaltung des Vitamins B aus der Nahrung einstellen. Längst bekannt ist die schon erwähnte *Störung der sekretorischen wie der motorischen Tätigkeit des Kropfes bei Tauben*, die mit geschliffenem Reis gefüttert wurden. Neuerdings konnte nun BICKEL bei einem Hunde mit einem Pawlowschen Magenblindsack die wichtige Beobachtung machen, daß bei Fehlen von B-Vitamin in der Nahrung die *Salzsäuresekretion aufhört*. Ob auch andere Drüsen, etwa die Speicheldrüsen, ihre Tätig-

keit einstellen, ist unseres Wissens in ähnlicher Weise noch nicht untersucht, aber wohl höchstwahrscheinlich. Nach den vor einigen Jahren von UHLMANN ausgeführten Untersuchungen über die Wirkung des B-Vitamins auf die verschiedenen Körperorgane muß man annehmen, daß ihm eine *ähnliche pharmakologische Wirkung zukommt wie dem Pilocarpin, dem Neurin, dem Muscarin, dem Cholin und anderen ähnlichen Substanzen*. Ist eine Nahrung frei von Vitamin B, so fallen diese Einflüsse auf die Verdauungsdrüsen fort. Die BICKELschen Experimente stehen mit den Vorstellungen, die uns die Befunde UHLMANNs über die Aufgabe des B-Faktors gegeben haben, im besten Einklang. Man wird wohl kaum fehlgehen, wenn man annimmt, daß die Sekretionsstörungen von seiten der Verdauungsdrüsen eine bedeutsame Rolle bei der schweren Appetitlosigkeit spielen, deren Folge das völlige Versagen der Nahrungsaufnahme ist. Freilich, alle die genannten Untersuchungen verlieren an Bedeutung, wenn man die Tatsache berücksichtigt, daß dabei recht unreine Präparate verwendet wurden, die vielleicht Histamin und andere Amine enthalten haben; man ist also nicht sicher, ob die beobachteten Erscheinungen wirklich als Vitaminwirkungen zu betrachten sind.

e) Über den Einfluß des B-Vitamins auf den Stoffwechsel.

Die in manchen Fällen von experimenteller Beriberi sich einstellende völlige Nahrungsverweigerung hat wiederholt zu der Vermutung Anlaß gegeben, daß das Krankheitsbild lediglich Ausdruck der allgemeinen Inanition sei. Daß diese Auffassung unzutreffend ist, steht heute wohl außer Zweifel; besonders beweisend sind Beobachtungen bei Tieren, bei denen eine Zwangsernährung durchgeführt werden konnte. So können Tauben und Hühner in vorzüglichem Ernährungszustand an Beriberi erkranken. Eine Scheidung der Inanitions- und Insuffizienzsymptome läßt sich auch dadurch herbeiführen, daß man die Entziehung des B-Vitamins nicht plötzlich, sondern ganz allmählich durchführt. Die Lebensdauer der Tiere wird dann wesentlich verlängert und die Krankheitserscheinungen kommen zum Ausbruch, ohne daß der allgemeine Zustand stärker beeinträchtigt ist.

Andererseits sind im reinen Hungerzustand niemals sichere Beriberierscheinungen beobachtet worden. Vereinzelte entgegenstehende Angaben erscheinen nicht einwandfrei.

Daß unter gewissen Umständen auch bei Fehlen von B-Vitamin eine Kost in sehr großen Mengen verzehrt werden kann, zeigt ein sehr anschaulicher Versuch von OSBORNE und MENDEL¹.

Eine Ratte wird 5 Tage hungern gelassen, dann erhält sie B-vitaminfreies Futter. Das Tier, das in den Hungertagen 25% seines Gewichtes eingebüßt hatte, frißt am 1. Tage 50% mehr, als ein Tier seines Alters und Gewichtes von normalem Futter aufnimmt. An den folgenden Tagen wird noch immer mehr Nahrung gefressen als unter normalen Verhältnissen, und am Ende der 1. Woche ist der Körpergewichtsverlust wieder ausgeglichen. Jetzt erst macht sich der B-Vitaminmangel geltend: in der 2. Woche sinkt die Futterzufuhr auf zwei, in der 3. Woche auf ein Drittel der Norm. Als 4 Wochen nach Beginn des Versuches das Tier täglich 15 mg einer an B-Vitamin reichen Fraktion aus Hefe erhält — und zwar getrennt vom übrigen Futter, wie eine Medizin — tritt eine mächtige Steigerung der Freßlust ein, so daß ungefähr so viel Nahrung aufgenommen wird, wie am 1. Tage nach der Hungerperiode. Das Körpergewicht geht gleichzeitig in die Höhe, das Wachstum wird wieder aufgenommen, so daß nach weiteren 4 Wochen das Tier die gleiche Größe und das gleiche Gewicht hat wie ein gesundes normales Tier seines Alters, d. h. von den schweren Gewichtsstürzen, die es durchgemacht hat, ist ihm nichts anzumerken.

¹ OSBORNE, TH. B.: N. Y. State J. Med. 20, Nr 7, 209—225 (1920).

In diesem Versuche ist das Verhalten des Körpergewichts streng bestimmt von der Nahrungsaufnahme. Diese aber steht durchaus nicht etwa in einer bestimmten Abhängigkeit von der Zufuhr von Vitamin B, sondern kann auch bei völliger Vitaminentziehung sehr erheblich sein. Wodurch wird nun die Nahrungsaufnahme bestimmt? OSBORNE und MENDEL meinen, daß sie in erster Linie vom Stoffumsatz abhängig sei; sinkt dieser, so geht auch die Nahrungszufuhr zurück, steigt er, so geht sie wieder in die Höhe. Beim gesunden, normal ernährten Tier hat der Stoffumsatz eine bestimmte Höhe. Wird nun der Nahrung das Vitamin B entzogen, so geht die Stoffzersetzung anfangs weiter wie vorher und die Nahrungsaufnahme bleibt gleich. Erst allmählich beginnt der Stoffwechsel auf ein niedrigeres Niveau herabzusinken und Hand in Hand damit geht die Nahrungszufuhr zurück. Mit der Ausschaltung des B-Vitamins fällt nach OSBORNE und MENDEL ein wichtiges Stimulans des Stoffwechsels fort, das für den normalen Ablauf der Verbrennungsprozesse unentbehrlich ist.

Die hier entwickelten Vorstellungen haben viel Bestechendes für sich. Das ganze Verhalten der Tiere nach Entziehung von B-Vitamin zeigt eine Verminderung aller Lebensäußerungen, und zwar scheint das für alle Tiere gleichmäßig zu gelten, für den Organismus des Vogels ebenso wie für den des Säugetieres; wir erinnern hier nur an die bereits beschriebenen klinischen Erscheinungen. HOFMEISTER sagt von seinen Tieren: „*Sie zeigen nach den ersten 8–14 Tagen zunehmende Trägheit und Teilnahmslosigkeit, schlafen anhaltend außer der Freizeit und reagieren auf Geräusche und beim Anfassen schwächer als normal.*“

Von entscheidender Bedeutung als diese immerhin vieldeutigen Veränderungen in dem allgemeinen Verhalten der Versuchstiere sind für die Beurteilung des Stoffwechsels Untersuchungen über den *Gaswechsel* an Tauben bei spezifischem B-Vitaminmangel, mit denen sich in der letzten Zeit ABDERHALDEN sehr eingehend beschäftigt hat. Es ergab sich dabei, daß *der gesamte Gaswechsel immer mehr zurückgeht, sowohl der Sauerstoffverbrauch wie die Kohlensäurebildung sinken herab. Zufuhr von Hefe- oder Kleiepräparaten treiben den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäurebildung sofort in die Höhe.* Parallel mit den Veränderungen des Gaswechsels geht das Verhalten der Temperatur: Sinken der Temperatur bei sinkendem Umsatz, Steigen der Temperatur bei steigendem Umsatz. Weitere direkte *Versuche*, die ABDERHALDEN an *isolierten Geweben* vornahm, zeigten dann, daß alle Gewebe solcher an B-Vitaminmangel leidender Tiere eine *herabgesetzte Gewebsatmung* aufweisen. Die verminderten Oxydationsprozesse können auch hier sehr energisch durch Hefe- oder Kleieextrakte angefacht werden. Über ähnliche Versuche berichteten gleichzeitig und unabhängig von ABDERHALDEN auch FREUDENBERG und GRÖRGY, indem sie den *Gaswechsel von Darmzellen* studierten. Auf anderem Wege, wie die genannten Forscher, ist W. R. HESS zu denselben Anschauungen gelangt. Er konnte zeigen, daß *Gewebe von „Avitaminosetauben“ (mit experimenteller Beriberi) in vitro eine starke Herabsetzung der Atmung zeigen, und zwar bediente er sich hierbei des von LIPSCHITZ eingeführten Prinzips der m-Dinitrobenzolreduktion.*

In einem gewissen Gegensatz zu diesen Befunden stehen Angaben von H. J. DENEL jr. und R. WEISS¹, die auf der Höhe der Erkrankung eine Steigerung des Grundumsatzes fanden. Diese freilich erklären sie durch die Erhöhung des Tonus in der Muskulatur und fassen sie nicht als eine direkte Wirkung des Vitaminmangels auf. Der *Stickstoffumsatz* ist deutlich gesteigert.

Nach all den zu dieser Frage vorliegenden Untersuchungen darf man in der Tat annehmen, daß bei der Avitaminose infolge ungenügender Zufuhr des

¹ DENEL, jr., H. J. u. R. WEISS: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **21**, Nr 8, 456 (1924).

B-Faktors es zu einer *schweren Schädigung der Oxydationsprozesse in den Zellen* kommt. Freilich, an welchem Glied dieser ganzen Kette von Teilprozessen die Störung ansetzt, ist zur Zeit noch ganz unklar.

Im besten Einklang mit den Befunden von HESS steht übrigens die Beobachtung von ABDERHALDEN, daß die *Cysteinreaktion in avitaminotischen Geweben auffallend schwach* ist, was darauf deutet, daß diejenige Gruppe, der nach HEFFTER und HOPKINS die Rolle eines Koferments der Atmung zufällt, stark vermindert ist.

Vielleicht kommt man in dieser Frage durch ein eingehendes Studium der *Stoffwechselvorgänge* im einzelnen weiter. So hat man schon vor langer Zeit dem *Einfluß der Nahrungszusammensetzung auf den B-Vitaminbedarf* seine Aufmerksamkeit geschenkt, weil man annahm, daß die Verdauungs- und Assimilationsprozesse nur in Gegenwart von Vitamin B sich regelrecht vollzögen. FUNK und andere glaubten feststellen zu können, daß der *Kohlenhydratstoffwechsel eine besondere Beziehung zum B-Faktor* habe. So sollten bei übermäßiger Kohlenhydratzufuhr die Beriberierscheinungen viel früher und stärker auftreten, als bei normaler Kohlenhydrataufnahme. Diese von FUNK zuerst ausgesprochene Anschauung, die zunächst auf mannigfachen Widerspruch gestoßen war, fand neuerdings durch umfassende Arbeiten J. A. COLLAZOS unter BICKELS Leitung Bestätigung. Darüber hinaus stellte COLLAZO fest, daß bei der Avitaminose *Aufnahme größerer Zuckermengen* (peroral und intravenös) *von starker Hyperglykämie gefolgt ist*; unter Umständen, besonders im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, kommt es dabei zu schweren Krankheitsercheinungen, wie Erbrechen, Atemstörungen, Muskelschwäche, Zwangsbewegungen, die den Tod zur Folge haben können. Gesunde Kontrolltiere zeigten unter den gleichen Bedingungen niemals derartige Symptome.

Wir dürfen aus diesen Versuchen in der Tat schließen, daß bei *B-Mangel in der Nahrung eine schwere Schädigung des Kohlenhydratstoffwechsels eintritt*; die *Leber avitaminöser Tiere ist, wie schon ABDERHALDEN fand, dauernd frei von Glykogen*. Von Bedeutung ist die Beobachtung von BICKEL und COLLAZO, daß das *Insulin* die Kohlenhydratstoffwechselstörung günstig beeinflusst und Glykogenablagerung in Leber und Muskulatur herbeiführt. Nach H. F. FISCHER¹, der mit Tauben arbeitete, ist ein Heilerfolg bei der B-Avitaminose durch Insulin nicht zu erzielen, so daß die blutzuckersenkende Wirkung des B-Vitamins nur als Heilungssymptom gewertet werden darf.

Sehr beachtenswert ist die Feststellung von L. RANDOIN und H. SIMMONET, daß der *Bedarf an B-Vitamin wächst mit dem Kohlenhydratgehalt der Nahrung*. Aber auch das Umgekehrte ließ sich zeigen. Mangel an B-Vitamin wird ohne Störung vertragen, wenn die Kohlehydrate aus der Nahrung ausgeschaltet werden. Es gelang, ausgewachsene Tauben auf diese Weise 3½ Monate frei von B-Vitamin zu ernähren, ohne daß sie an Gewicht verloren und Krankheitserscheinungen zeigten; Nachprüfungen stehen noch aus.

Aber auch der *Fettstoffwechsel* wird durch B-Mangel beeinträchtigt. Nach Untersuchungen von K. ASADA kommt es zu einer starken *Verminderung des Depotfettes*, die angesichts der meistens vorhandenen Inanition begreiflich ist. Dagegen wird nach den Untersuchungen von EMBDEN und LAWACZEK *eine starke Vermehrung des Cholesterins in den Organen gefunden*; besonders gilt das für die Muskulatur, trifft aber auch für die übrigen Organe zu (HOTTA). Kontrollversuche an reinen Hungertieren zeigten, daß hier ganz ähnliche Verhältnisse vorliegen, nur ist das Blutcholesterin beim Hungertier im Gegensatz zum Avitaminosetier nicht vermehrt.

¹ FISCHER, H. F.: Diss. Amsterdam 1925, zitiert Ber. Physiol. **35**, H. 3/4 (1926).

Neuerdings sind von BICKEL¹ weitere Untersuchungen mit völlig vitaminfreier Nahrung unternommen worden, die ihn zu der folgenden Auffassung über das Wesen der Avitaminose geführt haben. Die Avitaminose ist nach ihm ein Krankheitszustand, bei dem trotz reicher, ja, wie BICKEL sich ausdrückt, sogar „überreicher Ernährung“ und trotzdem die gemischte Nahrung vollkommen resorbiert wird, eine fortschreitende Abmagerung besteht. Dem dauernd steigenden Umsatz steht eine Verminderung des Sauerstoffverbrauchs gegenüber. Die Oxydationsvorgänge im Bereiche des intermediären Kohlehydratstoffwechsels gehen nur zu einem Teil bis zur Kohlensäure, im übrigen finden sie auf einer früheren Oxydationsstufe ihr Ende. Dementsprechend verläßt ein Teil des Kohlenstoffs den Körper statt als CO₂ als „desoxydabler“ Kohlenstoff durch den Harn. Inwieweit diese Auffassung BICKELS, die sich wohl im wesentlichen auf die B-Avitaminose bezieht, zu Recht besteht, läßt sich zur Zeit nicht beurteilen, da zahlenmäßige Unterlagen bisher nicht veröffentlicht wurden.

3. Pathologische Anatomie der experimentellen Polyneuritis.

Die Vorstellung, daß bei B-Mangel vorwiegend das Nervensystem affiziert würde, ist nach neueren Untersuchungen nicht haltbar. Mc CARRISON war es, der mit besonderem Nachdruck darauf hinwies, daß sehr schwere degenerative Veränderungen in allen Körpergeweben als Ausdruck des B-Mangels anzusehen sind. Thymus, Hoden, Milz, Eierstock, Pankreas, Herz, Leber, Nieren, Magen, Schilddrüse und Gehirn lassen nach ihm Anzeichen von Atrophie deutlich erkennen, und zwar entspricht die Stärke, mit der die einzelnen Organe betroffen werden, der Reihenfolge, in der sie hier aufgeführt wurden. Allein die Nebennieren machen eine Ausnahme und erweisen sich als vergrößert. Diese Anschauung und die weitere, daß die Nebennierenvergrößerung einherginge mit Vermehrung des Adrenalinalgehaltes und daß ferner zu dieser und den häufig beobachteten Ödemen ein ursächlicher Zusammenhang bestände, ist von gewichtiger Seite bestritten worden.

Aber auch sonst sind die Behauptungen Mc CARRISONS vielfach angegriffen worden unter Hinweis auf die Tatsache, daß zur Erzeugung der Vogelberiberi, auf die sich die Schlußfolgerungen meist beziehen, polierter Reis verfüttert wurde — ein Nahrung, die nicht nur insuffizient ist in bezug auf das B-Vitamin, sondern auch in bezug auf das Eiweiß und die Mineralsalze.

Sicherlich finden sich (besonders bei der Vogelberiberi) schwere Anzeichen von Funktionsstörungen in den Verdauungsorganen. Bei Vögeln ist der Kropf meist prall gefüllt — als Zeichen seiner ungenügenden motorischen Funktion —, während man im Darm vielfach entzündliche Veränderungen findet, die den häufig vorhandenen Durchfall erklären können.

Am Nervensystem hatte man in der ersten Zeit, als man die Polyneuritis gallinarum genau studierte, vor allem die degenerativen Veränderungen an den peripheren Nerven gefunden. Besonders ausgesprochen waren sie am Nervus ischiadicus, und zwar auch da, wo Lähmungserscheinungen nicht nachgewiesen werden konnten. Erst in neuerer Zeit hat man den cerebralen Erscheinungen eine größere Aufmerksamkeit geschenkt. HOFMEISTER und KILN, die bei protrahierten Fällen von experimenteller Rattenberiberi nach einem anatomischen Substrat für die regelmäßig vorhandenen Symptome von cerebellarer Ataxie suchten, fanden, wie schon erwähnt, multiple Blutungen im Kleinhirn und im Hirnstamme und daneben eine Degeneration der nervösen Elemente, und sie konnten gleichzeitig feststellen, daß die anatomischen Veränderungen um so schwerer

¹ BICKEL: Med. Klin. 1925, Nr 29.

waren, je deutlicher die Erscheinungen in vivo hervortraten. Von HOFMEISTER wurde das neuentdeckte anatomische Bild -- das er als Gehirnpurpura bezeichnete -- mit der hämorrhagischen Encephalitis verglichen, die wir bei den chronischen Vergiftungen mit Alkohol, Blei und Arsenik usw. kennen. Da die klinischen Erscheinungen, seien sie spastischer oder ataktischer Natur, so rasch durch Zufuhr von B-Vitamin beseitigt werden können, so zog HOFMEISTER den naheliegenden Schluß, daß die klinischen Symptome durch eine Veränderung in der Leistungsfähigkeit der nervösen Apparate erklärt werden und nicht als eine Folge der anatomisch greifbaren Veränderungen angesehen werden müsse.

4. Zur chemischen Natur des Vitamins B.

Die ersten Schritte zur Erforschung der chemischen Natur des B-Vitamins gehen bis auf EIJKMAN zurück. Dieser Forscher versuchte aus wirksamem Ausgangsmaterial (ungeschältem Reis, Reiskleie usw.) auf schonendem Wege Extrakte und Fraktionen darzustellen, die dann auf ihre Heilwirkung an Beriberitieren geprüft wurden. In der gleichen Richtung arbeiteten dann H. SCHAUMANN, C. FUNK, ferner SUZUKI, SHIMAMURA und ODAKE, um nur einige der bekanntesten Namen zu nennen.

Die Schwierigkeiten, mit denen die Isolierungsversuche zu kämpfen haben, waren sehr erheblich; denn einmal sind die unumgänglich notwendigen Tierversuche vielfach unzuverlässig, insofern das Krankheitsbild recht wechselvoll und unkontrollierbaren Schwankungen, auch beim Fehlen jeder äußeren Einwirkung, unterworfen ist, andererseits der wirksame Stoff bei Fällungen, die in seinen wässrigen Lösungen erzeugt werden, an den Niederschlag absorbiert werden kann.

Nach den zur Zeit vorliegenden Angaben ist das antineuritische Vitamin B löslich in Wasser und wasserhaltigem Alkohol, in Olivenöl, Ölsäure und Eisessig, unlöslich in absolutem Alkohol, Äther, Chloroform, Essigäther und Benzol. Gegen schwache Säuren (nach FUNK sogar gegen 20proz. Schwefelsäure) ist es beständig, dagegen wird es in Gegenwart von Alkali leicht zerstört, und zwar besonders bei hoher Temperatur, während es bei Zimmertemperatur und schwach alkalischer Reaktion viele Stunden unverändert bleiben kann. Das Vitamin B ist *gut dialysabel*, wird jedoch von einer Reihe von Stoffen *stark absorbiert*, so von Tierkohle, von kolloidalen Metallsulfiden, kolloidalem Eisenhydroxyd, von LLOYDS Reagens (wasserhaltigem Aluminumsilicat, FULLERS Erde) u. a. *Gefällt* wird es durch *Phosphorwolframsäure*, *Phosphormolybdänsäure*, *Gerbsäure*, *Sublimat*, *Mercuriacetat*, *Pikrinsäure* und *Jodwismutkalium*; seinem Verhalten nach wäre es also den *Alkaloiden* zuzurechnen.

Die Aufklärung der chemischen Natur der antineuritischen Substanz schien in allernächste Nähe gerückt, als es FUNK und, unabhängig von ihm, den Japanern SUZUKI, SHIMAMURA und ODAKE gelang, durch Verarbeitung der mit Phosphorwolframsäure und Gerbsäure in Reiskleieextrakten erzeugten Niederschläge Präparate zu erhalten, die schon in aller kleinsten Dosen die nervösen Erscheinungen der experimentellen Beriberi zu beseitigen vermochten. Bei weiterer Reinigung der kristallinischen Produkte, unter denen Nicotinsäure $C_6H_5NO_2$ festgestellt werden konnte, ging indes die antineuritische Wirkung verloren. EDIE, EVANS, MOORE, SIMPSON und WEBSTER isolierten aus Hefe ein schon in wenigen Milligrammen wirksames Produkt *Torulin* von der Zusammensetzung $C_7H_{17}N_2O_5$. HOFMEISTER und TANAKA gelangten durch Fällung mit Jodwismutkalium zu einer der Pyridinreihe angehörenden Base, dem *Oridin*, dessen Wirkung bei weiterer Reinigung jedoch gleichfalls verschwand.

In den letzten Jahren haben dann ABDERHALDEN und SCHAUMANN zahlreiche Isolierungsversuche unternommen; doch auch ihnen war ein Erfolg nicht beschieden.

Bei allen diesen bisher negativ verlaufenen Versuchen stieß man immer wieder auf *organische Basen*. Vielfach wurden auch *Purin-* und *Pyrimidinbasen* isoliert. Es lag nahe, eine größere Zahl von synthetisch hergestellten Abkömmlingen und Verwandten dieser chemischen Gruppen zu „Heilversuchen“ bei der experimentellen Beriberi zu benutzen. Es sei hier aber gleich bemerkt, daß mit keinem der zahllosen auf diese Weise geprüften Stoffe mehr als ein augenblicklicher Erfolg erzielt werden konnte. Mit Recht hat HOFMEISTER hervorgehoben, daß *durch jede vorübergehende Steigerung des Stoffwechsels — und eine solche kann durch Einverleibung der verschiedensten Stoffe erzielt werden — vorübergehend antineuritische Substanz aus noch vorhandenen Beständen des Körpers mobilisiert und so eine „Heilwirkung“ vorgetäuscht werden kann.*

So konnten auch die aufseherregenden Angaben von WILLIAMS über Erfolge mit *Oxyppyridinen* und mit *Adenin*, das der Einwirkung von Eisessig ausgesetzt war, nicht bestätigt werden. Ebenso negativ war das Ergebnis einer Prüfung der Thymonucleinsäure, von der eine Zeitlang behauptet worden war, daß sie spastische Lähmungen zu beseitigen vermöchte (Mc COLLUM und SIMMONDS).

Ein für praktische Zwecke gut brauchbares, hochwertiges Vitamin-B-Präparat liefert eine von OSBORNE und WAKEMAN im Jahre 1919 ausgearbeitete Methode. Als Ausgangsmaterial dient Hefe, die unter Vermeidung der Autolyse des Zellinhaltes verarbeitet wird¹.

Noch wirksamere Fraktionen haben, wie es scheint, P. A. LEVENE und B. J. C. VAN DER HOEVEN² dargestellt; sie waren etwa 200–400mal so aktiv wie das Ausgangsmaterial (Trockenhefe).

In allerjüngster Zeit (Anfang 1927) erschien nun eine Arbeit von B. C. P. JANSEN und W. F. DONATH³, betitelt „*Isolation of Anti-beriberi-vitamin*“, nach der man die endgültige Aufklärung der chemischen Natur des B-Vitamins in Bälde erwarten darf. Die ersten Anfänge der von den Autoren unternommenen Versuche, das B-Vitamin rein darzustellen, liegen fast 9 Jahre zurück. Als sehr zweckmäßig für die biologische Prüfung der jeweils erkalteten Extrakte und Fraktionen erwies sich die Benutzung eines kleinen Vogels, des Reisvogels, in englisch „Nun“ oder „Bondol“ (*Munia maja*) genannt, der etwa die Größe unseres Sperlings hat; ebenso geeignet schien eine andere Vogelart, die sog. „Emprits“. Diese Tiere, die in genügender Zahl zu erhalten sind, wurden mit poliertem, während 48 Stunden in fließendem Wasser gewaschenen Reises ernährt, dem ein Salzgemisch (ähnlich dem bekannten von OSBORNE und MENDEL) in einer Menge von 2% und Lebertran in einer Menge von 1/4% zugegeben waren; durch die Zusätze waren die infolge des Schärens und Waschens des Reises eingetretenen Verluste bis auf das B-Vitamin einigermaßen ausgeglichen.

Bei dieser Nahrung, von der ein Vogel im Tag ungefähr 2 g verzehrt, zeigen die Tiere etwa nach 9–12 Tagen die ersten Erscheinungen von Beriberi. Durch Zusatz von 5–7% Reisschalen läßt sich die Erkrankung auf 15–23 Tage hinauschieben. Die Autoren gingen nun so vor, daß sie bei Verfütterung von Extrakten und Fraktionen festzustellen suchten, welche Menge notwendig war, um die Erkrankung im Durchschnitt erst nach 15–23 Tagen eintreten zu lassen.

¹ Die Methode ist inzwischen überholt.

² LEVENE, P. A. u. HOEVEN, B. J. C. VAN DER: J. of biol. Chem., **61**, Nr 2, 429 (1924).

³ JANSEN, B. C. P. u. W. F. DONATH: Reprint from the Mededeelingen van den Dienst der Volksgezondheid in Ned. Indie Anno **1**, 9 (1927). Weltevreden, Batavia: Rolff & Co.

In bezug auf die Extraktion des B-Vitamins aus den Reisschalen sei nur erwähnt, daß ganz verdünnte Schwefelsäure ($p_H = 4.5$) mit Zusatz von Alkohol verwendet wurde. Das Vitamin wurde dann an eine Art von LLOYDS Reagens (FULLERS Erde) adsorbiert, das ganze mit Baryt behandelt und das Vitamin mit verdünnter Schwefelsäure wieder herausgelöst. Der Extrakt wurde sodann eingeeengt und in ihm mit Silbersulfat und -nitrat ein Niederschlag erzeugt. Die weitere Verarbeitung der Silberfraktionen, auf die hier nicht weiter eingegangen werden kann, ergab nun hochwirksame Extrakte. *Die reinste Substanz*, die auf dem Wege über ein Platinchloridsalz erhalten wurde und zur Verfütterung gelangte, erwies sich wirksam in einer Menge von $0.002 \text{ mg} : 2 \gamma$ *pro Tag und Tier*, um das Auftreten der Beriberi auf 15–23 Tage hinauszuschieben. Eine weitere Erhöhung der täglichen Dosis auf 3–4 γ des salzsauren Salzes bewirkte sogar eine volle Prophylaxe: die Tiere zeigten nach Ablauf von mehreren Wochen keine polyneuritischen Symptome. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse dürfte somit die *Präventivdosis bei der Menschenberiberi täglich etwa 1 mg betragen*. Es gelang dann das salzsaure Salz, ferner ein Goldchloridsalz und ein Pikrolonat in prachtvollen Krystallen zu erhalten. Die krystallinische Substanz, die auf dem Umweg über das Pikrolonat gereinigt war, zeigte einen korrigierten Schmelzpunkt von 250° . Die mehrfachen Analysen des salzsauren und des Doppeldoldsalzes führten zu der Aufstellung der folgenden Formel für das reine Vitamin



Die Erwägung, daß der Stickstoff höchstwahrscheinlich in Ringform auftritt, läßt die beiden Autoren annehmen, daß das Vitamin *entweder einen Imidazol- oder einen Pyrimidinring enthält*. Sie hoffen in Kürze darüber bündigen Aufschluß geben zu können.

5. Bemerkungen zum Nachweis des Vitamins B.

Zum Nachweis des Vitamins B haben die meisten Forscher seine antineuritische Wirksamkeit bei der experimentellen Beriberi verwendet; es ergab sich von selbst, daß man im Laufe der Zeit die verschiedenen Produkte des Tier- und Pflanzenreichs auf vorhandene oder fehlende „Heilwirkung“ mit dieser Methode untersuchte. Wie schon im vorigen Kapitel auseinandergesetzt wurde, kann diese Art der Prüfung zu Irrtümern führen, und sie hat in der Tat sehr häufig zu Fehlschlüssen Veranlassung gegeben. McCOLLUM und SIMMONDS haben das als erste klar und deutlich ausgesprochen, indem sie einerseits auf die Beobachtungen UHLMANNs verwiesen, nach denen eine ganze Reihe von Stoffen, wie Pilocarpin, Cholin usw. ähnliche Wirkungen wie das Antineurin ausüben und andererseits geltend machten, daß nach McCARRISON Läsionen des Nervensystems bei der experimentellen Beriberi nur ein und noch nicht einmal der wesentlichste Teil der pathologischen Veränderungen sind.

Auf Grund ihrer besonders großen Erfahrungen empfehlen sie als die *beste Methode zum Nachweis des B-Vitamins die folgende*: Junge, wachsende Ratten werden mit einer *Grundnahrung, bestehend aus geringigtem Eiweiß, Dextrin, einem Salzgemisch und einem A-vitaminhaltigen Fett (Butter od. dgl.) ernährt*. Mit einer solchen Nahrung vermögen die Tiere nicht zu wachsen. Nach 2 oder 3 Wochen wird die auf B-Vitamin zu prüfende Substanz zugegeben. Tritt Wachstum ein, so ist die Probe positiv, d. h. die Gegenwart von Vitamin B ist erwiesen. Im umgekehrten Falle muß man annehmen, daß es nicht zugegen ist. HOEEMEISTER hat, offenbar ohne Kenntnis der Stellungnahme der amerikanischen Forscher, diesen Weg gleichfalls als gangbar bezeichnet, allerdings mit der Ein-

schränkung, daß zur Zeit die Existenz eines neben dem Antineuritin vorhandenen und von ihm unabhängig wirkenden „Stoffwechselagens“ nicht ganz sicher ausgeschlossen werden könne, wenngleich manches gegen eine solche Auffassung spräche.

Eine weitere Methode, die in kürzester Zeit unter Verzicht auf das Tierexperiment den Nachweis des Vitamins B erbringen sollte, und die deshalb mit großem Interesse aufgenommen wurde, empfahl R. J. WILLIAMS. WILLIAMS behauptete, daß *das Wachstum der Hefe nur in Gegenwart von Antineuritin erfolge* und daß strenge Proportionalität zwischen der Wachstumsgeschwindigkeit und dem Gehalt der Nährflüssigkeit an dem Vitamin bestünde. Schon ein Jahr vorher hatten ABDERHALDEN und SCHAUMANN den günstigen Einfluß von Vitamin B auf das Hefewachstum gezeigt. Neben WILLIAMS haben noch andere Autoren wie BACHMANN, FUNK und DUBIN, SIEGMUND FRÄNKEL u. a. die Hefemethode zum Nachweis des Antineuritins empfohlen.

Neuere Forschungen von MC COLLUM und seinen Mitarbeitern SOUZA und MC DONALD und unabhängig davon Untersuchungen von FULMER, NELSON und SHERWOOD haben nun freilich gezeigt, daß die Grundlagen der Methode bei weitem nicht so gesichert sind, wie man annehmen sollte. Denn einerseits vermag die Hefe in einem von B-Vitamin völlig freien Medium zu wachsen, wenn auch langsamer, andererseits sind Extrakte aus natürlichen Nahrungsmitteln, deren B-Vitamin zerstört ist, genau so wirksam wie andere, mit vollem Gehalt an den spezifischen Stoff.

Die Beeinflussung des Hefewachstums kann demnach unmöglich als ein einwandfreies Verfahren zum Nachweis des Vitamins B bezeichnet werden.

Im Zusammenhang damit möge nur bemerkt werden, daß *über das Verhältnis des B-Faktors zum Wildriesschen Bios*, des Wachstumsstoffes der Hefe, zahlreiche Untersuchungen vorliegen, die zeigen, daß von einer Identität der beiden Stoffe nicht gesprochen werden kann.

Infolge der Umständlichkeit des biologischen Vitaminnachweises hat man seit Jahren nach einer charakteristischen chemischen Reaktion gesucht, zunächst ohne Erfolg. Nun hat in den letzten Jahren A. JENDRASSIK¹ eine Methode zum Nachweis des B-Vitamins angegeben, die Beachtung verdient. Die möglichst konzentrierte wässrige Lösung der zu prüfenden Substanz wird mit Essigsäure (bis zu einer Konzentration von 3%) angesäuert, sodann mit einem frisch bereiteten Gemisch gleicher Volumina von $m/10$ -Lösungen von Kaliumferricyanid und Ferrichlorid langsam tropfenweise versetzt, bis die entstandene Blaufärbung an Intensität nicht mehr zunimmt. Das Reagensglas wird in verschlossenem Zustande 10 Minuten stehen gelassen, dann wird 5–10fach mit Wasser verdünnt. *Die Gegenwart von Vitamin B gilt als erwiesen, wenn deutliche Blaufärbung oder ein deutlicher blauer Niederschlag auftritt.* Nachprüfungen der Methode liegen in größerem Umfange noch nicht vor.

6. Über die Verbreitung des Vitamin B in der Natur.

Das an Vitamin B reichste Produkt ist die Bierhefe. Mit Rücksicht hierauf, ferner angesichts der Tatsache, daß die Hefe als praktisch frei von den anderen Vitaminen, den beiden fettlöslichen und dem antiskorbutischen Vitamin C betrachtet werden darf, hat sie als Träger des B-Stoffes in der experimentellen Vitaminforschung umfassende Verwendung gefunden und findet sie auch heute noch. *Die Bäckerhefe steht der Bierhefe an Gehalt weit nach.*

¹ JENDRASSIK, A.: J. of biol. Chem. **57**, Nr 1, 129 (1923).

Produkte des Pflanzenreiches.

Wie bereits ausführlich dargelegt wurde, findet sich das B-Vitamin beim Reis in der unmittelbar unter dem Silberhäutchen gelegenen Aleuronzellenschicht, vor allem aber im Keimling, die beide bei der Bearbeitung des Reises mit der Kleie verlorengehen; die *Reiskleie* ist, wie durch zahlreiche Versuche bekannt ist, *sehr reich an Vitamin B*.

Ebenso wie im Reis findet sich der B-Faktor, soweit bekannt ist, *in allen Körnerfrüchten* in ansehnlichen Mengen, und zwar sehen wir auch hier in Analogie zum Reis den Hauptsitz des Vitamins in den äußeren Schichten des Korns und im Keimling. Es seien hier nur genannt der *Weizen*, der *Hafer*, die *Gerste*, der *Mais* und der *Roggen*; letzterem kommt insofern eine Sonderstellung zu, als bei ihm das Vitamin über das ganze Korn verteilt zu sein scheint. So ist es verständlich, daß alle unsere weitgehend gereinigten Körnerfrüchte und die daraus dargestellten Mehle für die Ernährung als bedenklich angesprochen werden müssen, sobald ihnen hierbei ein besonders großer Anteil eingeräumt wird. Insonderheit sind die sog. Blütenmehle 00 als völlig vitaminfrei zu betrachten; nur das Roggenmehl scheint B-Vitamin in ausreichendem Maße zu enthalten.

Von anderen Samen, die wohl vorwiegend für die tierische Ernährung verwendet werden, seien genannt der *Baumwollsam*, der *Samen von Hirse*, *Hanf* und *Flachs*.

In weiter Verbreitung findet sich der B-Faktor dann in allen *grünen Pflanzen*, von denen hier nur die folgenden genannt seien: *Spinat*, die verschiedenen *Kohlarten*, die *Salate*, *Alfalfa*, *Luzerne*, *Klee*, dann von Rüben die *Steckrüben*, *weißen Rüben*, *Runkelrüben* und mit *geringstem Gehalt die roten Rüben*; im Gegensatz hierzu sind die *Karotten* durch einen großen Reichtum an dem B-Faktor ausgezeichnet.

Eine besondere Stellung kommt unter den *Knollengewächsen* der *Kartoffel* zu wegen ihrer großen Bedeutung für die Volksernährung. Ihr Gehalt an B-Vitamin ist zwar nicht sehr bedeutend, aber immerhin ausreichend genug, um bei Aufnahme größerer Mengen den Bedarf zu decken.

Von ganz besonderem Wert als Träger des B-Vitamins sind die *Hülsenfrüchte*, die *Bohnen*, *Erbsen* und *Linzen*.

Schließlich wären die *Früchte* zu nennen. Unter ihnen steht an erster Stelle wegen ihres hohen Vitamingehaltes die *Tomate*, dann folgen die *Orange*, die *Citron* und die *Traube*. Der Saft der letzteren enthält ungefähr die gleichen Mengen wie frische Kuhmilch. Nicht besonders reich an dem B-Stoff sind die *Äpfel* und *Birnen*. Als gehaltvoller wurden jüngst die *Pflaumen* erkannt.

Nach Untersuchungen von SCHEUNERT und SCHIEBLICH¹ scheint das B-Vitamin übrigens auch von Bakterien gebildet werden zu können. Es gelang den beiden Forschern durch Darreichung von 2–3 g trockener Bakterienmasse — *Bac. vulgatus* (FLÜGGE) Migula — bei beriberikranken Tauben starken Gewichtsanstieg und Besserung der Krankheitserscheinungen hervorzurufen.

Produkte des Tierreiches.

Unter den Erzeugnissen des Tierreiches ist zuvörderst die *Kuhmilch* als dasjenige Nahrungsmittel zu nennen, in dem zuerst das wasserlösliche Vitamin gefunden wurde. OSBORNE und MENDEL kamen, als sie bei ihren Versuchen mit „künstlicher Nahrung“ die eiweißfreie Milch durch ein künstliches Gemenge ersetzten, zu der Annahme, daß neben dem fettlöslichen noch ein wasserlöslicher

¹ SCHEUNERT u. SCHIEBLICH: Biochem. Z. **139**, 57 (1923).

Faktor in der Milch vorhanden sei, ohne den normales Wachstum nicht erfolgen könne. Späterhin hat man die verschiedensten tierischen Gewebe untersucht und gefunden, daß der gleiche Stoff fast in allen Organen, wenn auch in recht verschiedenen Mengen, zu finden ist. Neben der Milch sind die *Eier* besonders gehaltreich, es folgen dann *Stierhoden, Leber, Nieren, Hirn, Bauchspeicheldrüse, Herz, während die Skelettmuskulatur* — also das gewöhnliche Fleisch — *sehr viel weniger* enthält. Das letztere gilt auch für *Fischfleisch*.

McCOLLUM betrachtet diese verschiedene Verteilung des B-Vitamins in den einzelnen Organen von allgemein biologischen Gesichtspunkten aus und vertritt die Anschauung, daß *alle Organe, denen besondere Aufgaben im gesamten Stoffwechsel zufallen und die als sezernierende Drüsen bestimmte Leistungen zu vollbringen haben, besonders reich an Vitamin B sind*. Ebenso ist es bezeichnend, daß die *Geschlechtszellen* mit ihren besonderen Aufgaben infolge ihres hohen Gehaltes an dem B-Faktor mit an vorderster Stelle stehen.

Von COOPER wurden vergleichende Untersuchungen an Vögeln über den Wert verschiedener tierischer Gewebe als Träger des B-Vitamins ausgeführt. Die folgende Tabelle gibt eine kurze Übersicht der Ergebnisse, wobei der Gehalt jedes Gewebes (roh) an dem B-Faktor in Grammen angegeben ist, die als tägliche Zulage zu dem Grundfutter die Entwicklung der Beriberi zu verhindern vermögen.

Muskelfleisch vom Ochsen	20
Herzmuskel „ „	5
Gehirn „ „	6
Kleinhirn „ „	12
Leber „ „	3
Gehirn vom Schaf	8—15
Fischfleisch	über 10
Eigelb	3
Kuhmilch	über 35
Käse	8

C. Das antiskorbutische Vitamin oder Vitamin C.

(Wasserlöslicher Faktor C, Antiskorbutin.)

Die Entdeckung des antiskorbutischen Vitamins ist aufs innigste mit der experimentellen Beriberiforschung verknüpft. Als AXEL HOLST im Verlaufe von Studien über die experimentelle Polyneuritis als Versuchstier auch das Meerschweinchen heranzog, bemerkte er das Auftreten einer Erkrankung von ganz anderem Charakter als bei den übrigen Tieren. Sie bot ein dem menschlichen Skorbut in allen Erscheinungen gleichendes Bild, unter dem die Tiere innerhalb 30—40 Tagen zugrunde gingen; und zwar war es, wie sich später herausstellte, ganz gleichgültig, ob die Tiere Reis, Hafer, Gerste, Weizen oder Roggen bekamen, ob die Körner in rohem oder geschältem Zustande gereicht wurden, oder ob sie zu bestimmten Produkten (Mehl oder Brot) verarbeitet waren. Immer war das Krankheitsbild das des Skorbuts, Erscheinungen von Polyneuritis wurden in Versuchen an 65 Tieren nur dreimal gefunden. Es war nur selbstverständlich, daß HOLST und FRÖLICH, die diese Studien weiterhin gemeinsam unternahmen, sofort auf die Analogie mit dem menschlichen Skorbut hinwiesen und die Frage aufwarfen, ob dieser ebenso wie der Skorbut des Meerschweinchens auf einseitige Ernährung mit Cerealien zurückzuführen sei.

Die Frage fand sehr bald Beantwortung. Schon aus der Geschichte des menschlichen Skorbuts war es bekannt, daß die Erkrankung besonders dann zur Beobachtung kam, wenn frische Produkte des Tier- und Pflanzenreichs in der Nahrung fehlten. Die wirksame Substanz, deren Gegenwart das Auftreten

des Skorbutus beim Menschen wie bei den Tieren verhindert, findet sich in erster Linie im Pflanzenreich. Dort spielt sie offenbar nicht nur bei den Wachstumsvorgängen, sondern auch bei den Lebensvorgängen ganz allgemein eine große Rolle. *Der skorbuterhüttende Stoff ist ein regelmäßiger Bestandteil nicht nur aller grünen Pflanzen, sondern auch der keimenden Samen, während die ruhenden Samen völlig frei davon sind.*

Über die Verbreitung in der lebenden Welt wird weiter unten noch Genaueres zu berichten sein.

1. Die Entwicklung der Insuffizienzerscheinungen beim Meerschweinchen.

Setzt man Meerschweinchen auf Körnerkost und gibt ihnen daneben nach Belieben Wasser zu trinken, so nehmen diese Tiere, die auf Grünfutter eingestellt sind, diese Kost nur ungern und in ungenügender Menge auf. Es kommt infolgedessen denn auch sehr schnell zu erheblichen Gewichtsverlusten, eine Erscheinung, der wir, ebenso wie der Appetitstörung, bei allen Avitaminosen bisher regelmäßig begegnet sind. Die Körpergewichtsabnahme beträgt bei den Versuchstieren bis zum Tode im Mittel 30–40%, hält sich also etwas unter dem bei der Polyneuritis festgestelltem mittleren Gewichtsverlust. Gelingt es, die Tiere 3 Wochen am Leben zu erhalten, so entwickelt sich bei ihnen das von HOLST und FRÖLICH zuerst beschriebene typische Krankheitsbild. Seine Kenntnis wurde wesentlich erweitert, als es durch Verbesserungen in der Methodik, die wir vor allem den Engländern CHICK und HUME verdanken, gelang, den experimentellen Skorbut mit größerer Sicherheit zu erzeugen. Bei reiner Haferkost gehen die Meerschweinchen häufig an Inanition zugrunde, bevor sich die charakteristischen Erscheinungen entwickelt haben. Hafer ist nach McCOLLUM in mehrfacher Hinsicht insuffizient, nämlich sowohl in bezug auf die in ihm enthaltenen Eiweißkörper, wie in bezug auf Vitamin A und anorganische Salze. CHICK und HUME empfehlen einen Zusatz von sterilisierter Milch; dadurch wird die Entwicklung der Skorbutsymptome kaum verzögert, aber der Allgemeinzustand der Tiere wesentlich gebessert.

Ganz besonders bewährt hat sich die folgende Modifikation der ursprünglich von HOLST und FRÖLICH angegebenen Methode, wie sie viel im *Listerinstitut in London* angewendet wurde. Es werden Meerschweinchen von einem Durchschnittsgewicht von etwa 350 g ausgewählt. Sie erhalten ein Futter bestehend aus Hafer, Kleie und täglich 60 cem Milch, die während einer Stunde im Autoklaven auf 120° erhitzt ist. Der Ausbruch der Krankheit erfolgt dabei nach etwa 30 Tagen.

Bei *reiner Körnerkost* entwickelt sich das *Krankheitsbild* in der folgenden Weise. Etwa 10–14 Tage nach Beginn des Versuchs setzen anscheinend Gelenkschmerzen ein, die Tiere bewegen sich wenig. Sehr rasch entwickelt sich dann eine Schwellung der Gelenke, die so stark sein kann, daß ihr Umfang sich auf das 2–3fache des normalen vergrößert. In diesem Stadium kommt es häufig zu Spontanfrakturen. Die Tiere liegen auf der Seite oder auf dem Rücken und strecken die schmerzenden Glieder, um sie zu schonen, von sich: *Skorbutstellung*. Zuweilen beobachtet man Tiere, die mit dem Kopfe auf dem Boden des Käfigs aufliegen – „*scurry face*“ position“ der Engländer. Diese Stellung soll durch Schmerzen im Kieter und im Zahnfleisch bedingt sein. Das Zahnfleisch ist regelmäßig stark hyperämisch und mit Blutungen durchsetzt, während richtige Geschwürsprozesse selten zu finden sind. Die Mahlzähne werden häufig lose. Sobald dies eintritt, verweigern die Tiere die Nahrung und gehen nun rasch in *wenigen Tagen* zugrunde.

Die klarsten Krankheitsbilder bekommt man nach COHEN und MENDEL, wenn man als Grundnahrung gekochtes Sojabohnenmehl mit 3% Kochsalz

und milchsaurem Kalk neben getrockneter Bierhefe und soviel kondensierter Milch verwendet, daß die Nahrung 5% Butterfett enthält. Ein solches Futter ist vollkommen suffizient, nur fehlt das C-Vitamin. Meerschweinchen, damit gefüttert, nehmen zunächst stark an Gewicht zu und lassen in ihrem Verhalten und Aussehen nichts Krankhaftes erkennen. Erst etwa am 10. Tage setzen die Gelenkschmerzen ein, und es entwickelt sich nimmehr das oben beschriebene Krankheitsbild, das besonders charakteristisch bei Tieren mit einem Gewicht zwischen 150 g und 250 g auftritt. In manchen Fällen gelingt es, die Tiere bis zu 46 Tagen am Leben zu erhalten.

Bei Tieren, die schon nach 1—2 Wochen zugrunde gehen, fehlen die charakteristischen Erscheinungen. Bei ihnen handelt es sich, wie HOLST und FRÖLICH einwandfrei zeigen konnten, um ausgesprochene Inanitionszustände, auch das Knochenmark hatte die gelatinöse Beschaffenheit des „Hungermarks“.

Daß die typischen Skorbutsymptome mit Inanition nichts zu tun haben, geht weiter daraus hervor, daß nach den Beobachtungen von COHEN und MENDEL Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Gelenke gerade die Tiere besonders befällt, die stark wachsen und sich eines guten Appetits erfreuen.

2. Pathologische Anatomie des experimentellen Skorbut.

Das pathologisch-anatomische Bild des Skorbut ist im Tierexperiment sowohl wie bei der Erkrankung des Menschen vor allem charakterisiert durch Knochenveränderungen, die als *Osteoporose* bezeichnet werden müssen und daneben durch Veränderungen am Knochenmark, das häufig eine lymphoide Umwandlung zeigt. Das zweite beim ausgewachsenen Tier noch stärker in den Vordergrund tretende Merkmal des Skorbut sind die *Blutungen in allen Organen*; besonders bevorzugt sind Bindegewebe und Muskulatur, während in der Zeit des Wachstums auch die Knorpelknochengrenze sehr stark beteiligt ist. Zur Erklärung der Blutungen nimmt die Mehrzahl der Autoren, vor allem ASCHOFF und KOCH, Veränderungen in der Kittsubstanz der Gefäße an. Die schweren destruktiven Veränderungen am Zahnfleisch nehmen ihren Ausgang von Blutungen mit Ablagerung von Pigment und Bildung von Granulationsgewebe. Wenn nun eine Infektion hinzukommt, so entwickelt sich das Bild der schweren zerstörenden Entzündung.

Im jugendlichen, stark wachsenden Organismus ist das anatomische Bild insofern etwas modifiziert, als hier die entsprechend starken Veränderungen, die sich beim Erwachsenen am Skelettsystem abspielen, sich an den Knochen ganz besonders auffallend präsentieren.

3. Die Wirkung antiskorbutischer Substanzen.

HOLST und FRÖLICH hatten ihre Entdeckung des experimentellen Meerschweinkorbut sofort durch Anstellung des wichtigen Gegenversuchs gesichert, in welchem sie ausgehend von der Erfahrung, daß beim menschlichen Skorbut frische Gemüsekost so überaus günstig wirkt, zu der skorbuterzeugenden Körnernahrung frische Vegetabilien zulegte. *Sämtliche Tiere mit einer solchen Zulage blieben von skorbutischen Symptomen frei* und konnten viele Monate am Leben erhalten werden. Eine ähnliche Wirkung wie die Gemüse entfaltete dann eine große Reihe von Früchten. Damit war der Beweis erbracht, daß der Organismus des Meerschweinchens zur Erhaltung seiner Gesundheit bestimmter Stoffe bedarf, die in Cerealien fehlen, dagegen reichlich in frischen Vegetabilien vorhanden sind. Diese Stoffe — ob es sich um eine oder mehrere Substanzen handelt,

ist noch nicht festgestellt — hat man später auf den Vorschlag FUNKS und DRUMMONDS hin als *Vitamin C* bezeichnet.

Das *Vitamin C* hat nun *nicht nur „vorbeugende“ Wirkung*, indem seine Anwesenheit in der Nahrung die Entstehung der Krankheit zu verhindern vermag, *sondern auch eine Heilwirkung* bei schon ausgesprochener Erkrankung.

Werden frische Vegetabilien oder Früchte oder Preßsäfte aus diesen einem skorbutkranken Tier gereicht, so ist die Wirkung verschieden, je nach dem Stadium der Krankheit. Bei frischen, nur wenige Tage alten Fällen tritt in kurzer Zeit völlige Heilung ein. Die stark vergrößerten und sehr empfindlichen Gelenke schwellen ab und haben bald wieder ihren normalen Umfang erreicht. Anders ist es bei alten Fällen. Hier verschwinden die Auftreibungen der Gelenke nicht, sie wandeln sich vielmehr in Exostosen um.

Aufs genaueste sind wir beim menschlichen Skorbut über die vielfach geradezu erstaunlich rasche Wirkung bei der Zufuhr antiskorbutischer Substanzen unterrichtet. Von großem, nicht nur praktischem, sondern auch theoretischem Interesse ist die Feststellung von A. F. HESS, daß das *Vitamin C auch auf parenteralem Wege wirksam ist*.

Nach LESNE, CHRISTON und VAGLIANOS ist die ausschließlich parenterale Zufuhr des Vitamins C (subcutan und intraperitoneal) bei C-freier Ernährung auf die Dauer nicht ausreichend, um die Bedürfnisse des Organismus zu decken.

4. Der Nachweis des Vitamins C.

Der Nachweis des Vitamins C ist ebenso wie der der anderen beiden Vitamine nur mittels des Tierversuchs zu führen. Als Träger sowohl der fettlöslichen Vitamine wie des B-Stoffes stehen uns bekanntlich Naturprodukte zur Verfügung, die die Wirkung jeweils der spezifischen Substanz verkörpern. Es sind das der Lebertran als Quelle der Vitamine A und D und die Hefe als Quelle des Vitamins B; der erstere kann niemals die Wirkung der Hefe, die Hefe niemals die des Lebertrans ersetzen. Beide zeigen nicht die geringste Wirkung beim experimentellen Meerschweinchenskorbut.

Dem Skorbut gegenüber entfalten andere ganz bestimmte Produkte, vorwiegend des Pflanzenreichs, eine spezifische Heilkraft, die weder dem A-, noch dem B-Faktor zukommt.

Freilich kennen wir kein Naturerzeugnis, das neben dem antiskorbutischen Stoff nicht gleichzeitig auch noch das B-Vitamin enthält. Dieses Erkenntnis ergab sich beim Experimentieren mit der Ratte. Dieses Versuchstier scheint nach den bisherigen Erfahrungen das C-Vitamin nicht in nennenswerten Mengen zu benötigen, da es bisher noch nicht überzeugend gelungen ist, Rattenskorbut hervorzurufen. So ist es also möglich, im Fütterungsversuch an der Ratte Apfelsinen und Zitronen als Quellen des A- und B-Faktors zu untersuchen. Dabei zeigt sich, daß von dem B-Vitamin in diesen Früchten ganz ansehnliche Mengen und von dem A-Stoff jedenfalls Spuren vorhanden sind. *Man ist also nicht in der Lage, das C-Vitamin in seiner Wirkung isoliert zu studieren.* Zu einem Urteile darüber, inwieweit ein Einfluß des C-Faktors bei einem bestimmten Versuche in Frage kommt, kann man nur auf einem Umwege in der Weise kommen, daß man den allenfalls vorhandenen Einfluß des B-Vitamins künstlich verstärkt durch Zulage von Hefe und feststellt, was die Folge der Zulage ist. Bis jetzt hat sich auf diese Weise kein Anhaltspunkt dafür ergeben, daß bei der Wirkung der antiskorbutischen Substanzen etwa der A- oder B-Faktor Anteil hätte.

Im übrigen kann man jetzt, wie HARDEN und ZILVA neuerdings zeigten, aus einer Lösung, die den B- und C-Faktor enthält, *den B-Stoff durch Lloyd-*

Reagens (Fullers Erde, wasserhaltiges Aluminiumsilicat) ausfällen. Im Filtrat der Fällung hat man dann das C-Vitamin frei von dem B-Stoff.

Zum *Nachweis des Vitamins C* in Erzeugnissen, die der menschlichen und tierischen Ernährung dienen, kommt *praktisch wohl ausschließlich das Meerschweinchenexperiment* in Betracht, da kein anderes Tier sich hierfür gleich gut eignet. Als Grundnahrung empfiehlt sich Hafer mit sterilisierter Milch in der Weise, wie das oben ausgeführt wurde, oder nach HESS und UNGER Hafer, Heu und Wasser (evtl. daneben noch etwas Lebertran).

Man kann nun *zwei verschiedene Wege* einschlagen. Entweder man verfüttert die auf C-Vitamin zu untersuchende Substanz gleichzeitig mit dem Grundfutter (*preventive type of experiment*) oder man läßt die Tiere bei der Skorbutdiät erkranken und prüft nun die Heilwirkung der verschiedenen Stoffe (*curative type*).

Unter allen Umständen ist die *erstere Methode vorzuziehen*, da der heilende Einfluß von C-vitaminhaltigen Stoffen nur dann richtig zur Geltung kommt, wenn ihr Gehalt hoch ist; ein geringer Gehalt an dem C-Faktor würde dem Nachweis leicht entgehen.

5. Experimenteller Skorbut bei anderen Tieren.

Es ist bisher nur eine kleine Anzahl von Tieren auf ihr Verhalten gegenüber einer skorbuterzeugenden Diät untersucht worden. Bei keinem anderen Tier ist Skorbut so leicht zu erzeugen wie beim Meerschweinchen, das Meerschweinchen ist das klassische Skorbuttier.

An *jungen Affen* (*Cebus capucinus*, *Macacus rhesus* und *M. cynomolgus*) konnte HART durch ausschließliche Ernährung mit kondensierter Milch das typische Bild der MÖLLER-BARLOWSCHEN Erkrankung, bei einem alten Affen schweren Skorbut mit ulceröser Stomatitis hervorrufen.

Bei *Hunden*, die mehrere Wochen lang mit Pferdefleisch ernährt wurden, das durch mehrstündiges Erhitzen im Autoklaven (auf Temperaturen bis 130° bei alkalischer Reaktion) „denaturiert“ war, sah SCHAUMANN Skorbuterscheinungen sich entwickeln: Ulcerationen an der Zunge und am Gaumen, Schwellung und Rötung des Zahnfleisches mit Neigung zu Blutungen und Ekchymosen am Gaumen. Später gesellten sich hierzu noch neuritische Erscheinungen (Lähmungen, in einem Falle Krämpfe), unter denen die Tiere zugrunde gingen. Es handelt sich hier also um eine *Mischform zwischen Skorbut und Beriberi*, ein Krankheitsbild, das man nach den an der Nahrung gewaltsam erzeugten Veränderungen (Zerstörung der Vitamine B und C) erwarten durfte.

Ein ähnliches Krankheitsbild beobachteten HOLST und FRÖLICH in Fütterungsversuchen an *Schweinen*, die teils mit Roggenbrot, teils mit Reisgrauen unter Zulage von stark gekochtem Fleisch (das zum Teil im Dampfkochtopf bei mehreren Atmosphären Druck erhitzt war) oder von getrocknetem Fisch und kleinen Mengen Kartoffeln ernährt wurden. Die Tiere gingen in 4–6 Monaten unter Lähmungen zugrunde. Es fanden sich Lockerung der Vorderzähne, Blutungen in den Weichteilen, bisweilen auch in der Haut, daneben regelmäßig Knochenveränderungen.

Daß die Ratte, das zu Vitaminstudien so besonders viel benutzte Tier, das antiskorbutische Vitamin nicht zu benötigen scheint, wurde bereits mehrfach erwähnt. Man hatte das schon aus der Tatsache geschlossen, daß in all den zahllosen Fütterungsversuchen mit Gemischen reiner Nahrungsstoffe niemals skorbutische Symptome beobachtet werden konnten. In letzter Zeit ist nun allerdings von namhaften Forschern wie A. HARDEN und S. S. ZILVA, sowie J. C. DRUMMOND behauptet worden — und auch B. KILN hatte den gleichen Gedanken

schon vor einiger Zeit geäußert —, daß auch diese Tierspezies das antiskorbutische Vitamin nicht völlig entbehren könne, auch wenn sie gegen den spezifischen Mangel verhältnismäßig wenig empfindlich sei. Gegen diese Anschauungen haben OSBORNE und MENDEL geltend gemacht, daß die Verbesserung der Nährleistung eines für das Wachstum junger Ratten ausreichenden Nährstoffgemisches durch Beigabe von Zitronen- oder Apfelsinensaft nichts Sicheres beweise. Denn die Nahrung erfahre durch den Zusatz gleichzeitig eine Anreicherung an Vitamin B und die beobachtete Wirkung sei hierauf und nicht auf das antiskorbutische Vitamin zu beziehen. Daß diese Deutung richtig war, konnten OSBORNE und MENDEL dadurch beweisen, daß in Versuchen, in denen an Stelle von Zitronen- oder Apfelsinensaft Hefe (also ein für gewöhnlich als frei von Vitamin C angesehener Stoff) verwendet wurde, die Entwicklung in der gleich günstigen Weise zu beeinflussen war.

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten H. T. PARSONS und M. K. HUTTON in McCOLLUMS Laboratorium. Ratten waren bei einem künstlich zusammengestellten Futter, das alle lebenswichtigen Nährstoffe mit Ausnahme von Vitamin C enthielt, bis zu einem Alter von 15 Monaten in voller Gesundheit aufgezogen worden. Meerschweinchen hatten bei der gleichen Nahrung in 10–25 Tagen schweren Skorbut bekommen. Es gelang nun zu zeigen, daß *die Lebern der C-frei ernährten Ratten bei Verfütterung an die skorbutkranken Meerschweinchen den Skorbut zu heilen vermochten*. Man kann diese Versuchsergebnisse nicht anders erklären als durch die Annahme, daß die Ratte das Vitamin C zu synthetisieren vermag.

Nach McCOLLUM ist der *Präriehund* gegen den Skorbut ebenso gefeit wie die Ratte.

Mit größter Wahrscheinlichkeit dürfen wir nach den zur Zeit vorliegenden Erfahrungen den Organismus des *Vogels* als weitgehend unabhängig von der Zufuhr des antiskorbutischen Vitamins betrachten. *Möglicherweise kommen Skorbuterscheinungen bei wachsenden Vögeln* vor, dagegen wurde Skorbut bei ausgewachsenen Vögeln noch niemals beobachtet. Diese Tiere vertragen eine reine Körnerkost über lange Zeitperioden vorzüglich, sofern sie nur die ganzen Körner und damit den in ihnen vorhandenen Betrag an Vitamin B unverkürzt erhalten. Vor kurzem ist es C. W. CARRICK und S. M. HATGE gelungen, durch Verfütterung der Lebern und Nieren von jungen Hähnen, die über 3 Monate kein C-Vitamin in ihrer Nahrung erhalten hatten, Meerschweinchen Skorbut zu heilen. Das C-Vitamin muß also im Vogelkörper aus einer vom Meerschweinchen nicht verwertbaren Vorstufe aufgebaut worden sein. Diese Versuche sind völlig analog den bereits erwähnten von PARSONS und HUTTON an Ratten.

6. Stoffwechselveränderungen bei Skorbut.

An einwandfreien Untersuchungen über den Stoffwechsel beim Skorbut liegen nur einige wenige vor, bezüglich deren auf die Ausführungen über menschlichen Skorbut verwiesen sei.

Nach den Angaben von A. F. HESS, L. J. UNGER und G. C. SUTLEE ist bei ungenügender Zufuhr von C-Vitamin bei Milchspendern die *Milch abnorm arm an Calcium und Phosphorsäure*. Man wird abzuwarten haben, inwieweit dieser Befund geeignet ist, bestimmte Beziehungen zwischen dem Vitamin C und dem Mineralstoffwechsel aufzudecken.

Von sonstigen Beziehungen des Mangels an Vitamin C zum Stoffwechsel sei hier nur kurz die *Beschleunigung der Skorbutentstehung durch Schilddrüsenfütterung* erwähnt (E. NOBEL und R. WAGNER¹), eine Tatsache, die ohne Schwierig-

¹ NOBEL, E. u. R. WAGNER: Z. exper. Med. **38**, 181 (1923).

rigkeiten ihre Erklärung dadurch findet, daß bei der starken Stoffwechselbeschleunigung durch Schilddrüsensubstanz die vorhandenen Vorräte an C-Vitamin vorschnell verbraucht werden.

Eine andere wichtige Beobachtung ist die, daß der Zustand der *Gravidität* beim Meerschweinchen den *Ausbruch der Skorbuterscheinungen* verhindert, auch wenn das trächtige Tier an der Skorbutdiät zugrunde geht (E. NOBEL¹), eine Beobachtung, die auch von anderer Seite bestätigt werden konnte (H. J. GERSTENBERGER, W. M. CHAMPION und D. N. SMITH²).

Bei *Kaninchen* wurde festgestellt, daß Skorbutkost die *Zeugungsfähigkeit* nicht aufhebt und daß *Muttertiere ihre Jungen normal zu säugen* vermögen (J. LOPEZ-LOMBA).

Von anderen in das Gebiet des Stoffwechsels gehörenden Beobachtungen beim experimentellen Skorbut sei noch erwähnt eine *Zunahme des Muskelkreatins* und eine Veränderung des *Blutzuckerspiegels*, der anfangs erhöht, später erniedrigt ist.

7. Über die Verbreitung des Vitamins C in der Natur.

a) Pflanzenreich.

Das antiskorbutische Vitamin ist, ebenso wie die Vitamine A und B, ein vor allem im Pflanzenreich vorkommender Stoff. Die von THEOBALD FÜRST aufgefundene Tatsache, daß es in den ruhenden Pflanzensamen fehlt, im Augenblick der Keimung dagegen in großen Mengen gebildet wird, weist auf seine große Bedeutung für die Lebensvorgänge in der Pflanze hin. Nähere Kenntnisse über die Entstehung des C-Stoffes im keimenden Samen verdanken wir E. M. HONEYWELL und H. STEENBOCK³. Er entsteht im Augenblick der Keimung, nicht aber schon während der Quellung und benötigt die Gegenwart von Sauerstoff. Unter anaeroben Bedingungen wird C-Vitamin nicht gebildet.

Daß die gegen Skorbut schützenden Stoffe vor allem in frischen Gemüsen und Früchten sich finden, wurde schon vor fast 200 Jahren von KRAMER betont, während Berichte über die günstige Wirkung von Citronen und Apfelsinen schon im 16. Jahrhundert bekannt geworden waren. Seit der Entdeckung des experimentellen Skorbuts hat man eine große Zahl von verschiedenen Erzeugnissen des Pflanzen- und Tierreiches auf ihren Gehalt an antiskorbutischem Vitamin C untersucht. Im folgenden sei eine kurze Übersicht gegeben.

Von *frischen Vegetabilien*, die reichlich Vitamin C enthalten, seien zunächst der *Weißkohl* und andere Kohlarten genannt, dann der *Löwenzahn*, die *Wasserkresse*, der *Sauerampfer*, die *grünen Salate*, überhaupt *alle grünen Gemüse*, die *verschiedenen Rübenarten*, ferner *Zwiebeln* und *Radieschen*. Vor allem aber ist die *Kartoffel* zu nennen, der deswegen eine besondere Bedeutung zukommt, weil sie in Mitteleuropa während des ganzen Jahres und auch in Zeiten, wo frische Gemüse kaum zu haben sind, genossen wird, hier also ein wichtiges antiskorbutisches Nahrungsmittel darstellt. Am *gehaltvollsten* ist die *frische Kartoffel*, die „*vorjährige*“ enthält wesentlich weniger Vitamin. Und was hier von den Kartoffeln gesagt wurde, gilt für alle die genannten Produkte des Pflanzenreiches auch.

Angesichts der Tatsache, daß der Weißkohl sich durch einen hohen Gehalt an Vitamin C auszeichnet, verdient die Feststellung von SALLE und ROSENBERG

¹ NOBEL, E.: Z. exper. Med. **38**, 528 (1923).

² GERSTENBERGER, H. J., W. M. CHAMPION u. D. N. SMITH: Amer. J. Dis. Childr. **28**, Nr 2, 173 (1924).

³ HONEYWELL, E. M. u. H. STEENBOCK: Amer. J. Physiol. **70**, Nr 2, 322 (1924).

eine besondere Beachtung, daß das aus dem Weißkohl hergestellte *Sauerkraut* keinerlei Heilwirkung bei Skorbut aufweist; anscheinend geht das Vitamin bei den Gärungsvorgängen, denen das Kraut bei der Zubereitung unterliegt, verloren.

Verhältnismaßig wenig antiskorbutisches Vitamin findet sich im *Mangold* und in den *Karotten*; die letzteren erweisen sich am reichsten in dem Augenblick, in dem sie aus der Erde kommen. Bei längerer Lagerung nimmt der Gehalt ab. Von großer Bedeutung als Antiskorbutica sind dann *viele Früchte*. Am bekanntesten von ihnen ist als Skorbuthilfsmittel seit langer Zeit die *Citronen*, in der das antiskorbutische Vitamin eine große Stabilität aufweist.

Doch fehlte es in den letzten 70 Jahren nicht an Stimmen, die auf Grund von Berichten über mangelnde Schutzwirkungen des Citronensafts den weitverbreiteten Glauben an seine Heilkraft erschütterten. Besonders bekanntgeworden sind die schlechten Erfahrungen des Kapitäns SCOTT mit dem Saft westindischer Limonen auf seiner antarktischen Expedition im Jahre 1902. Nach ALICE HENDERSON SMITH klären sich diese Unstimmigkeiten dahin auf, daß *vor allem der Saft aus Citrus lemons aus den Mittelmeergegenden gegen Skorbut wirksam ist, sehr viel weniger dagegen der Saft der westindischen Citronen (Citrus acida)*; nach McCOLLUM soll in den letzteren der Gehalt an Vitamin C nur ein Viertel von dem der Citrus lemons betragen. In der angelsächsischen Literatur wird heute streng unterschieden zwischen dem „*lemon-juice*“, der sehr stark wirksam ist, und dem „*lime-juice*“, der nur wenig wirksam ist. Der „*lime-juice*“ der Amerikaner findet viel Verwendung zur Bereitung von Fruchtsäften, Limonaden u. dgl., während man ihn in Deutschland kaum kennt. — Die Frucht, die wir als Citronen kennen und benützen, ist jedenfalls reich an Vitamin C.

Von erheblicher praktischer Bedeutung ist übrigens die Tatsache, daß der konservierte Saft von Citrus lemons sehr haltbar ist, der von Citrus acida dagegen nach ganz kurzer Zeit seine Wirksamkeit völlig einbüßt.

Der Citronen (Citrus lemons) an Wirksamkeit gleichwertig sind die Apfelsinen oder Orangen¹, die in letzter Zeit zur Bekämpfung des kindlichen Skorbut viel verwendet wurden. Von anderen Früchten, die das Vitamin C in mehr oder weniger großen Mengen enthalten, seien die Tomaten, die Himbeeren, Erdbeeren, Äpfel, Birnen usw. genannt.

b) Tierreich.

Von tierischen Nahrungsmitteln ist in erster Linie die Milch zu nennen, obwohl ihr Gehalt an Vitamin C als nicht sehr bedeutend zu bezeichnen ist. Ähnlich wie beim Vitamin A hat sich auch hier eine Abhängigkeit des C-Gehalts der Milch von der Zufuhr in der Nahrung des Milchspenders nachweisen lassen. Die Milch von Kühen, die auf der Weide sich ihr Futter suchen, ist nach den Untersuchungen von E. B. HART, H. STEENBOCK und N. R. ELLIS wesentlich vitaminreicher als die von stallgefütterten. Diese Tatsache gibt bedeutungsreiche Winke für die praktische Ernährungslehre. Man hat es zweifellos in der Hand, den Gehalt der Milch an Vitamin C durch entsprechende Ernährung zu beeinflussen. Umgekehrt muß man sich klarmachen, daß die Milch bezüglich ihres Gehalts an Vitamin C — und das gleiche gilt ebenso für die übrigen Vitamine — eine variable Größe darstellt. Es gibt Milchsorten, die reich an dem C-Faktor, und solche, die arm daran sind.

¹ Der Saft der Apfelsine ist so reich an Vitamin C, wie die Frucht selbst, während bei der Citrone nur ein Teil des Vitamins im Saft enthalten ist. Schon aus diesem Grunde ist der Apfelsinensaft reicher an dem C-Faktor als der Citronensaft.

Aus diesen Feststellungen geht hervor, daß das antiskorbutische Vitamin vor allem in der Pflanze, dagegen nur in ganz untergeordnetem Maße vom Körper des Säugetieres gebildet wird.

In frischen *tierischen Geweben* hat man das Vitamin C weit verbreitet gefunden, so im *Muskelfleisch, in den Nieren, in der Leber* usw., wenngleich nur in verhältnismäßig geringen Mengen.

Im *Hühnerei* finden sich nach A. F. HESS, wenn überhaupt, nur Spuren.

Inwieweit besonders behandelte Produkte des Tierreiches (getrocknetes Fleisch, Fleischkonserven usw.) Vitamin C noch enthalten, wird im nächsten Abschnitt zur Erörterung kommen.

8. Zur Frage der chemischen Natur des antiskorbutischen Vitamins und über seine Empfindlichkeit gegenüber chemischen und physikalischen Einwirkungen.

Über die chemische Natur des Vitamins C ist so gut wie nichts bekannt. Die von C. FUNK angestellten Untersuchungen haben zu keinem greifbaren Ergebnis geführt.

Der antiskorbutische Faktor ist *löslich in Wasser*, er ist ferner *löslich in Alkohol*, der mit $\frac{1}{2}\%$ Citronensäure versetzt ist, dagegen ist er *nicht löslich in absolutem Alkohol*.

Im Gegensatz zum Vitamin B wird der C-Stoff *nicht an FULLERS Erde* (wasserhaltiges Aluminiumsilicat) *absorbiert*, ebenso wenig an kolloidale Eisenlösungen. Durch Berkefeldfilter geht er ohne merkliche Verluste hindurch. Nach Versuchen von HARDEN, ZILVA und ROBINSON ist das C-Vitamin *nicht flüchtig*; man kann Apfelsinen- wie Citronensaft unter bestimmten Vorsichtsmaßregeln zur Trockne verdampfen und findet die wirksame Substanz im Rückstande.

Neuerdings hat man wiederum Versuche unternommen, der chemischen Natur des C-Vitamins näher zu kommen. S. ZILVA¹ vergor den zum größten Teil aus Invertzucker bestehenden Rückstand des neutralisierten Citronensaftes nach Zusatz von Bierhefe und Bernsteinsäure und filtrierte das Ganze durch ein Berkefeldfilter. Die Hauptmenge der in dem antiskorbutisch vollwirksamen Filtrat vorhandenen Stoffe war *stickstoffhaltig*. Folgende Reaktionen wurden angestellt: Biuret-, Schwefel- und Tryptophanreaktion negativ, sehr schwache Murexidreaktion, mit HgSO_4 und Pb-acetat Niederschlag, mit Phosphorwolframsäure manchmal schwache Fällung, mit MILLONS Reagens eine im Überschuß des Reagens lösliche Fällung; ammoniakalische Silberlösung wird reduziert. Aminostickstoff ist nicht nachweisbar.

Die Isolierung einer wirksamen Substanz ist auch bei diesen Versuchen nicht gelungen.

Eine Reaktion, die für antiskorbutische Substanzen charakteristisch sein soll, wurde von BEZSSONOFF² angegeben. Phosphorwolframsäure der Formel $17 \text{WO}_3(\text{MoO}_3)(\text{P}_2\text{O}_5) \cdot 25 \text{H}_2\text{O}$ gibt mit antiskorbutisch wirksamen Säften und einer Reihe von Phenolen Blaufärbung. Die bisherigen Nachprüfungen lauten teils zustimmend, teils ablehnend; insbesondere wurde geltend gemacht, daß nicht alle antiskorbutisch wirksamen Säfte die Reaktion geben, während man sie zuweilen auch bei unwirksamen Extrakten positiv findet. S. J. B. CONNELL und S. S. ZILVA³ sind auf Grund von Dialyseversuchen zu der Anschauung gelangt, daß das C-Vitamin im Citronensaft nichts mit dessen stickstoffhaltigen Stoffen zu

¹ ZILVA, S.: Biochemic. J. **18**, 182 (1924).

² BEZSSONOFF: Biochemic. J. **17**, 420—421 (1923).

³ CONNELL, S. J. B. u. S. S. ZILVA: Biochemic. J. **18**, Nr 3/4, 641 (1924).

ten hat. Ihrer Meinung nach dürfte *seine Molekülgröße etwa der der Hexosen entsprechen*. Soweit antiskorbutische Extrakte reduzieren, handelt es sich dabei nicht um das C-Vitamin selbst.

Die *Empfindlichkeit des C-Faktors gegen verschiedene chemische und physikalische Eingriffe* ist sehr groß, größer als bei einem der anderen Vitamine.

Zunächst muß einer Eigenschaft gedacht werden, die an das Verhalten des B-Vitamins erinnert. Ebenso, wie dessen Empfindlichkeit sehr viel größer ist, sobald es in Form von Extrakten aus seinem natürlichen Verband in den Nahrungsmitteln herausgelöst ist, werden auch die Preßsäfte aus antiskorbutischen Pflanzen viel leichter unwirksam als das Ausgangsmaterial selbst. Eine Ausnahme von dieser Regel machen bestimmte Fruchtsäfte wie der Citronen- und der Himbeersaft. Das Vitamin C ist hier anscheinend geschützt durch die saure Reaktion jener Säfte, wofür auch die Tatsache spricht, daß andere Pflanzensäfte, die bei der ihnen eigenen alkalischen Reaktion sehr leicht ihre Wirksamkeit verlieren, bei künstlich hergestellter saurer Reaktion haltbar werden. *Saure Reaktion* übt also auf das Vitamin C eine unzweifelhafte *Schutzwirkung* aus, *alkalische Reaktion zerstört es*. Auch hier besteht demnach eine ausgesprochene Analogie mit dem Vitamin B.

Länger dauerndes Kochen wirkt auf die einzelnen Antiskorbutica in ganz *verschiedener Weise schädigend ein*. Der Weißkohl beispielsweise wird durch einstündiges Kochen kaum nennenswert verändert, während die Karotten ihre antiskorbutische Eigenschaft fast ganz verlieren; ähnlich wie die Karotten verhalten sich der Blumenkohl und der Löwenzahn, während die weißen Rüben und die Kohlrabi keine Verminderung ihrer antiskorbutischen Wirksamkeit erfahren. Nach diesen Erfahrungen, die wir den sorgfältigen Untersuchungen von HOLST und FRÖLICH verdanken, ist das Verhalten der einzelnen Gemüsearten gegenüber den für die tischfertige Zubereitung notwendigen Maßnahmen je nach den einzelnen Sorten sehr verschieden.

Neuere Untersuchungen von MIß DELF über das Verhalten des C-Vitamins im Weißkohl gegenüber verschiedenen Temperaturgraden bei verschieden langer Einwirkungsdauer haben zu etwas anderen Ergebnissen geführt als die von HOLST und FRÖLICH. DELF fand die Stabilität wesentlich geringer. Von Wichtigkeit ist vor allem die Feststellung, daß *schon Erwärmung auf 30–40° während längerer Zeit zu bedeutenden Vitaminverlusten führt*; ja, kurzes Aufkochen ist weniger bedenklich, als länger dauerndes Erhitzen bei mäßiger Temperatur.

Auch diese Beobachtungen sind praktisch von größter Wichtigkeit. In der Kriegs- sowie Nachkriegszeit ist für die Zubereitung der Mahlzeiten die Benutzung von *Kochkisten* aus Sparsamkeitsgründen sehr stark aufgekommen. Dabei werden die Speisen über Nacht hohen Temperaturen ausgesetzt, vielfach auch noch über den Tag hin, so daß die Hitzeinwirkung oft 16–18 Stunden andauert. Daß dabei der Gehalt an antiskorbutischen Stoffen in der Nahrung völlig vernichtet wird, ist ohne weiteres klar. Übrigens sind in *England Skorbutepidemien* beobachtet worden, für die *das Kochen der Speisen in der Kochkiste verantwortlich* gemacht werden konnte. Die Benutzung der Kochkiste ist daher für den allgemeinen Gebrauch als höchst bedenklich dringend zu widerraten.

Was nun die übliche Zubereitung der Gemüse in der Küche anlangt, so ist die Gefahr, daß der Körper in den Zustand des Vitaminhungers gerät, glücklicherweise nicht sehr groß. Denn die Mengen von Vitamin C, die bei reichlicher Gemüsekost aufgenommen werden, sind verhältnismäßig groß im Vergleich zu dem Bedarf. Ja, man darf wohl sagen, das Meerschweinchenexperiment ist zur Entscheidung über den Gehalt der Nahrungsmittel an Vitamin C ein fast zu feines Reagens, da die Empfindlichkeit des Menschen gegen C-Mangel bei weitem

nicht so groß ist wie bei diesem Tier. Immerhin ist zu beachten, daß bei der haushaltsmäßigen Zubereitung des Spinats (15 Minuten langes Kochen) der Gehalt an C-Vitamin auf $\frac{1}{40}$ des ursprünglich vorhandenen Betrags sinkt (W. H. EDDY, E. F. KOHMANN und V. CARLSSON). Von besonders schädigendem Einfluß auf den Gehalt an Vitamin C ist, wie schon HOLST und FRÖLICH erkannten, das *Erhitzen unter Druck*, wobei Temperaturen von 110–120° und darüber erreicht werden. Nach MIß DELF wird der Vitamingehalt des Weißkohls bei einstündigem Erhitzen auf Temperaturen bis 130° stark herabgesetzt, wenn auch nicht bis zur völligen Zerstörung, wie HOLST und FRÖLICH gefunden zu haben glaubten. Nach Versuchen von E. C. VAN LEERSUM¹ scheint dem Sauerstoff der Luft eine besondere Bedeutung bei der Zerstörung des C-Vitamins zuzukommen.

Die genannten Tatsachen sind von allergrößter praktischer Bedeutung in allen Fällen, wo *Konserven* in weitem Ausmaße zur menschlichen Nahrung herangezogen werden. Denn in den Konservenfabriken werden die Gemüsekonserven mit Fleisch zuerst während einer Stunde auf 100°, dann während einer weiteren Stunde auf 120° erhitzt. Wir dürfen also im allgemeinen *Konserven als praktisch frei von antiskorbutischem Vitamin* betrachten.

Eine *Ausnahme* scheint die *Tomate* zu bilden. Die beim „Einmachen“ an ihr vorgenommenen Eingriffe (Erhitzen, Eindicken usw.) beeinträchtigen ihren Gehalt an C-Vitamin in kaum merkbarer Weise; und dieser scheint sich auch nicht bei längerem Aufbewahren zu verändern.

Wegen der großen Bedeutung, die der *Milch* als Volksnahrungsmittel, besonders in der Kinderernährung zukommt, sind noch einige Bemerkungen darüber nötig, wie sich *das in ihr enthaltene Vitamin C gegenüber den Maßnahmen, denen die Milch vielfach unterworfen wird*, verhält. Schon das einfache Kochen der Milch, besonders bei längerer Dauer, vermindert ihren Gehalt an dem C-Stoff. Das „*Pasteurisieren*“ bei 63° während einer halben Stunde *vernichtet ihn vollkommen*. Trockenmilch, die nach dem Sprayverfahren hergestellt ist, weist einen verminderten Vitamin-C-Gehalt auf; dagegen scheint das Trocknen nach der JUST-HATMAKERSCHEN Methode den Vitamingehalt der Milch nicht oder nur in geringem Grade zu schädigen. Die *kondensierte Milch*, die erst bei 80–90° pasteurisiert und darauf 2–3 Stunden konzentriert wird, enthält in der Regel keine Spuren von Vitamin C mehr.

Wie wichtig diese Feststellung für die Kinderernährung ist, bedarf keiner weiteren Erläuterung.

Ein ähnlicher für das Vitamin C verhängnisvoller Eingriff, wie das Erhitzen auf höhere Temperaturen während längerer Zeit, ist das *Trocknen*.

Daß *getrocknetes Gemüse gegen Skorbut völlig unwirksam ist*, hatte man schon in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts gelegentlich einer Skorbutepidemie in Ungarn festgestellt. Die Frage wurde im Verlauf der von HOLST und FRÖLICH ausgeführten Untersuchungen systematisch geklärt. Geprüft wurde insbesondere das Verhalten von Kartoffeln, Karotten, Löwenzahn und Weißkohl. Dabei zeigten sich erhebliche Unterschiede. Der *Löwenzahn wird beim Trocknen völlig unwirksam*, während *Karotten und Weißkohl bei kurzem Trocknen nichts von ihrer antiskorbutischen Kraft einbüßen*. Kartoffeln, und zwar besonders gekochte, erfahren bedeutende Verluste an wirksamer Substanz beim Trocknen, und *Kartoffelmehl darf als völlig C-vitaminfrei betrachtet werden*.

Nach neueren Untersuchungen von A. HOLST und W. FLEISCHER² scheint das C-Vitamin bei längerem Lagern durch ein *Enzym* zerstört zu werden; die Versuche wurden mit Kohl angestellt.

¹ LEERSUM, E. C. VAN: Zitiert nach Ber. über d. ges. Physiol. 35, H. 5/6 (1926).

² HOLST, A. u. W. FLEISCHER: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 29, Beih. 1, 163 (1925).

Die Angaben über den ungünstigen Einfluß von Trockenprozeduren auf den Gehalt an Vitamin C in Nahrungsmitteln bedürfen indessen nach neueren Untersuchungen der Einschränkung. *Alles hängt offenbar davon ab, daß das Trocknen schnellstens und bei niedriger Temperatur erfolgt.* Es wurde bereits erwähnt, daß auf zweckmäßige Art (nach dem Just-Hatmaker-Verfahren) getrocknete Milch und Fruchtsäfte keine Einbuße an antiskorbutischem Vitamin erleiden, ja A. F. HESS konnte mit getrockneter, an Vitamin C reicher Milch sogar skorbutische Kinder heilen. In Österreich teilten NOBEL und WAGNER ähnliche Erfahrungen mit. Vor kurzem haben A. HOLST und W. FLEISCHER¹ mitgeteilt, daß das antiskorbutische Vitamin im Weißkohl beim Trocknen über Phosphor-pentoxyd nahezu unverändert bleibt; auch durch Formalindämpfe ist eine Konservierung möglich, doch hat die Methode gewisse Nachteile.

Eine erhebliche Verminderung ihres Vitamingehaltes erfahren Nahrungsmittel bei längerem Aufbewahren; man spricht dann vom „*Altern*“ der Nahrungsmittel. Nach Angaben amerikanischer Autoren sollen *mechanische Einwirkungen, wie starkes Schütteln*, gleichfalls den Gehalt an C-Vitamin herabsetzen.

Nach A. F. HESS *vernichtet die Gegenwart kleinster Kupfermengen das Vitamin C* in den Nahrungsmitteln sehr rasch. Diese Feststellung verdient insofern Beachtung, als manchen Konservengemüsen zur Verbesserung der Farbe kleine, für die Gesundheit unschädliche Kupfermengen zugesetzt werden. Was bei solchen Konserven an Vitamin C nicht schon durch die Sterilisation zerstört ist, wird sicherlich durch die Kupferwirkung vernichtet werden.

Von erheblicher praktischer Bedeutung sind neue Arbeiten über den Einfluß des Lagersins auf den Gehalt an C-Vitamin in Früchten und Gemüsesäften, die wir E. M. DELF¹ verdanken. Danach behalten Früchte, die im Kühlraum bei 2,5–5,4° unverdorben aufbewahrt werden, ihren vollen Vitamingehalt, ebenso Fruchtsäfte, die in gefrorenem Zustande luftdicht bei –11 bis –14° gehalten werden. In bezug auf die Methodik der Konservenerbeitung fand MIß DELF, daß Erhitzen des in Büchsen verpackten Materials von 20 auf 100 (und Verweilen bei dieser Temperatur während 5 Minuten) keinen Verlust an C-Vitamin bedingt. Citronensaft, der mit 0,06% saurem Kaliumsulfat konserviert war, hatte noch nach 4¹/₂ Jahren eine erhebliche antiskorbutische Wirkung.

D. Zur Frage der Existenz eines besonderen wachstumsfördernden (ansatzfördernden) Vitamins.

In neuerer Zeit ist in Deutschland von ARON, in den angelsächsischen Ländern von FUNK und DUBIN, von MITCHELL, EMMET und LEROS, sowie anderen Autoren die Existenz eines weiteren Vitamins behauptet worden, dem besondere Aufgaben für das Wachstum zufallen sollen, und das man daher als wachstumsförderndes oder ansatzförderndes Vitamin bezeichnet hat.

Es sei hier nur bemerkt, daß trotz eingehender Bearbeitung der Frage wirklich überzeugende Beweise für die Richtigkeit dieser Anschauung nicht beigebracht werden konnten. Wie in den früheren Kapiteln gezeigt wurde, ist ein normales Wachstum nur möglich, wenn alle unentbehrlichen Nährstoffe in entsprechenden Mengen vorhanden sind. Es sei nur an die Abhängigkeit des Wachstums von den Eiweißkörpern in der Nahrung erinnert. Die physiologische Wertigkeit des Eiweißes als Stickstoffträger ist bestimmt durch ihren Gehalt an den unentbehrlichen Aminosäuren. Ist eine davon, wie z. B. das Tryptophan oder Cystin, in zu geringer Menge vorhanden, so kann die Nahrung im übrigen noch so ideal

¹ DELF, E. M.: Biochemic. J. **19**, Nr 1, 141 (1925).

zusammengesetzt sein, und doch wird ein Wachstum nicht stattfinden können. Gibt man nun die fehlende oder in zu geringer Menge vorhandene Aminosäure der Nahrung zu, so setzt sofort kräftiges Wachstum ein: in diesem Falle hat also eine Aminosäure den Charakter einer „Wachstumssubstanz“.

Ganz das gleiche gilt für die Mineralstoffe, vor allem für das Calcium und die Phosphorsäure; wir erinnern nur an früher Gesagtes.

Und schließlich sind ja auch die Vitamine A und B in den Tierexperimenten mit künstlich zusammengestellten Nährstoffgemischen zuerst an ihrer wachstumsfördernden Eigenschaft erkannt worden. So hatten OSBORNE und MENDEL sowie McCOLLUM bei ihrer Entdeckung des wachstumsfördernden Einflusses gewisser Fette das A-Vitamin kurzweg als Wachstumssubstanz bezeichnet, während umgekehrt FUNK dem gleichfalls zum Wachstum notwendigen wasserlöslichen B-Faktor eine spezifische Wachstumswirkung zuschrieb. Es sind also die beiden Vitamine A und B gleichfalls Wachstumstoffe, aber doch nur in dem Sinne, daß ohne sie ein normaler Anwuchs nicht erfolgen kann.

Diesem Gedanken ist nun entgegengehalten worden, daß die Tatsache der wachstumsfördernden Wirkung der Vitamine A und B auf die Beimengung besonderer Wachstumsvitamine zurückzuführen sei. Zugegeben, daß das vielleicht für das B-Vitamin gilt — es soll gelungen sein, das B-Vitamin von der Wachstumssubstanz getrennt zu erhalten —, so müßte nunmehr der Nachweis erbracht werden, daß das gleiche für das fettlösliche Vitamin zutrifft. Da nun die Vitamine A und B in der Natur ganz getrennt vorkommen können — ich erinnere an den Lebertran und die Hefe —, so müßte man die weitere Annahme machen, daß das mit dem B-Stoff zusammengehende Wachstumsvitamin von dem mit dem A-Stoff zusammen vorkommenden verschieden sei. Solange nicht diese Vorfragen erledigt sind, muß die ganze Frage als vorläufig noch nicht spruchreif betrachtet werden. Ganz abgesehen davon, daß ihre fruchtbringende Bearbeitung unmöglich erscheint, solange die chemische Konstitution der Vitamine nicht aufgeklärt ist. Man sage nicht, daß man mit dem gleichen Rechte die weitere Beschäftigung mit den Vitaminen A, B usw. ablehnen könne. Denn hier handelt es sich doch um Naturprodukte oder Fraktionen, die sich durch eine *spezifische*, nur ihnen allein zukommende Wirkung auszeichnen, wodurch ihre sichere Unterscheidung möglich ist.

Vor kurzem sind H. ARON und R. GRALKA¹ erneut für die Existenz besonderer, *ansatzfördernder* Vitamine eingetreten und haben geltend gemacht, daß diese Stoffe in ihrer Wirkung nicht in eine Reihe mit anderen für das Wachstum unentbehrlichen Substanzen, wie die mehrfach genannten Aminosäuren (Tryptophan, Cystin usw.) und gewisse Mineralstoffe (Calcium, Phosphorsäure usw.), gestellt werden dürften, d. h. sie machen einen grundsätzlichen Unterschied zwischen Stoffen dieser Art und den Vitaminen. Begründet wird diese Anschauung mit dem Hinweis, daß Mangel an irgendeiner Aminosäure oder einem Mineralstoff zwar beantwortet würde mit Wachstumsstillstand oder mangelhafter Ergänzung des abgenutzten Körpermaterials, daß indes die Verwertung der übrigen Nährstoffe „praktisch unbeeinflußt“ bleibe. Hiergegen ist geltend zu machen, daß *Mangel an irgendeinem unentbehrlichen Nährstoff* (gleichgültig, ob es sich um eine Aminosäure, einen Mineralstoff oder um ein Vitamin handelt), *letzten Endes immer zu einem völligen Zusammenbruch der Ernährung führt*. Darauf hat, wie im allgemeinen Teil ausgeführt wurde, schon F. HOFMEISTER hingewiesen. Übrigens sind wirklich überzeugende Versuche, in denen es gelungen wäre, nur das Wachstum aufzuhalten, im übrigen aber die Versuchstiere dauernd am Leben

¹ ARON, H. u. R. GRALKA: Oppenheimers Handb. d. Biochem., 2. Aufl., 6 (1924).

und in sonst tadelloser Verfassung zu erhalten, nicht bekannt geworden. *Es gibt keinen grundsätzlichen Unterschied* zwischen einer Nahrungsinsuffizienz durch Mangel an Vitaminen und einer solchen durch Mangel an anderen unentbehrlichen Nährstoffen.

Auch McCOLLUM und seine Mitarbeiter haben die Annahme eines besonderen, wachstumsfördernden Vitamins abgelehnt.

Es möge des weiteren noch bemerkt werden, daß FUNK selbst ausdrücklich betont, daß es nicht erwiesen sei, daß das von ihm aus Hefe dargestellte Wachstumsvitamin in der Ernährung von Ratten eine Rolle spielt. Damit ist die zur Zeit noch bestehende Unsicherheit in der ganzen Frage genügend gekennzeichnet.

E. Zur Frage der Existenz eines besonderen, für die ungestörte Funktion der Zeugungsorgane unentbehrlichen Vitamins¹.

Wie im allgemeinen Teil ausgeführt wurde, kann eine Nahrung für eine Tiergattung nur dann als völlig ausreichend betrachtet werden, wenn es möglich ist, mit ihr mehrere Generationen aufzuziehen, ohne daß sich hinsichtlich der Zahl und Vitalität der Nachkommenschaft irgendeine Abweichung von der Norm feststellen läßt. Im Verlauf der zahlreichen Vitaminstudien an Ratten in der letzten Zeit wurde nun wiederholt beobachtet, daß Tiere bei einer Nahrung, die nach unseren derzeitigen Anschauungen als „vollkommen“ betrachtet werden mußte, sich nicht fortpflanzten; insbesondere bei vorwiegender Milchernährung wurde Mangel an Nachkommenschaft beobachtet. Zulage von Hefe und Lebertran erwies sich als wirkungslos, während frische Salatblätter, trockenes Alfalfagrass, Weizenembryo, Butter in größeren Mengen und Eigelb die Störung rasch beseitigten.

K. S. BISHOP und H. M. EVANS² nehmen an, daß es sich hier um die Wirkung eines neuen Vitamins handelt, das sie anfangs als Vitamin X, jetzt als *fettlösliches Antisterilitätsvitamin E* bezeichneten. Der fragliche Stoff findet sich in den durch Extraktion mit Äther und ähnlichen Stoffen erhaltenen Fraktionen aus *Getreidesamen* (wo er besonders im *Embryo* vorkommt) und *grünen Pflanzen*, während er seltenerweise in den an dem antixerophthalmischen und dem antirachitischen Vitamin so reichen Lebertranen fehlt. Der Mangel an dem E-Vitamin äußert sich beim Männchen und Weibchen verschieden. Während bei dem ersteren eine Zerstörung der Keimdrüsen erfolgt, kommt es beim Weibchen zu einer Unterbrechung der Schwangerschaft, nachdem das Ei sich bereits implantiert hat. Insofern unterscheidet sich diese Art der Sterilität grundsätzlich von der durch Aufhebung der Libido, der Ovulation usw. bedingten, wie wir ihr bei anderweitigem Nahrungsdefekt begegnen. Nach EVANS und P. O. BERR³ ist das E-Vitamin nahezu unlöslich in Wasser, löslich in Äther, Alkohol, Aceton, Essigäther, Schwefelkohlenstoff. Es ist ausgesprochen beständig gegen Licht und Erhitzen, sowie gegen den Sauerstoff der Luft, auch von saurer und alkalischer Reaktion wird es kaum angegriffen. Destillation im Vakuum bei einer Temperatur von 233° verträgt es ohne bemerkbare Schädigung. Von dem bisher dargestellten reinsten Präparat vermögen 5 mg. zu Beginn der Gravidität gegeben, deren normalen Ablauf und die Geburt gesunder Jungen zu garantieren. Es enthält weder Schwefel noch Phosphor und ist ein schwerflüssiges, gelbes Öl.

¹ Anmerkung während der Korrektur: Die Frage des Antisterilitätsvitamins ist inzwischen in bejahendem Sinne entschieden, so daß es als Vitamin E den anderen an die Seite gestellt werden kann.

² BISHOP, K. S. u. H. M. EVANS: Amer. J. Physiol. **63**, 396 (1922–1923).

³ EVANS u. P. O. BERR: Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. **11**, Nr 6, 334 (1925). Zitiert nach Ber. Physiol. **33**, 90 (1926).

F. Vitaminhunger und Resistenz gegen Infektionen.

Wie bei Besprechung der einzelnen Vitamine und der durch spezifischen Mangel erzeugten Insuffizienzerscheinungen betont wurde, ist *ein allen Aritaminosen gemeinsames Symptom eine zunehmende allgemeine Hilflosigkeit und fortschreitende Schwäche*. Je nach der Art des spezifischen Mangels und der Tierart treten diese Symptome verschieden früh und mit verschieden großer Stärke hervor. Mangel an Vitamin B scheint sich im allgemeinen rascher und stärker geltend zu machen als Mangel an Vitamin A. Besonders erwachsene Tiere scheinen den Mangel an Vitamin A längere Zeit ohne erkennbare Folgen vertragen zu können.

Allen mit Vitaminstudien beschäftigten Forschern ist ferner immer wieder die *abnorme Anfälligkeit ihrer Versuchstiere gegenüber Infektionen* aufgefallen, und zwar gilt das für alle Formen von Vitaminmangel.

Die Frage ist nur die, ob die verminderte Widerstandsfähigkeit bei Vitaminmangel eine spezifische Erscheinung ist oder nur Ausdruck der allgemeinen Ernährungs- und Stoffwechselstörung. Wie wir sahen, kommt es bei den verschiedenen Formen des Vitaminhungers zu mehr oder minder schwerer Appetitstörung mit nachfolgender Unterernährung. Daß in einem unterernährten Organismus mit Darniederliegen aller Funktionen auch die der Abwehr von Infektionen dienenden Einrichtungen gestört sein können, liegt auf der Hand. Ist es doch selbst dem Laien geläufig und verständlich, daß ein unterernährter Körper einer Infektion leichter erliegt als ein in befriedigendem Ernährungszustande befindlicher.

Es könnte nun aber auch sein, daß den Vitaminen spezielle Aufgaben im Kampfe gegen Infektionen zufallen, so beispielsweise die Bildung von Antikörpern usw. Ein tieferer Einblick in diese Dinge fehlt uns noch vorläufig. Nach Untersuchungen an Ratten und Meerschweinchen von HEKTOEN und ZILVA geht bei vitaminarmer Nahrung die *Bildung der Antikörper anscheinend normal* vor sich, während nach KLEINSCHMIDT die *Hämolysebildung hinter den Normalwerten zurückbleibt*.

Wie A. F. HESS zeigen konnte, erfolgt die Bildung von *Diphtherieantitoxin* bei Skorbut vollkommen ungestört. Im Gegensatz hierzu stellte HILGERS bei Meerschweinchen eine *Erniedrigung des Komplementgehaltes* des Serums fest. HARPER und WELKER eine *solche der Agglutinine*.

Diesen widersprechenden Resultaten gegenüber steht fest, daß für die verschiedensten Tiere bei Vitaminmangel in der Nahrung eine *Herabsetzung der Resistenz gegen alle möglichen Infektionen* nachgewiesen wurde, und zwar gilt das in ziemlich gleicher Weise für die Vitamine A, B und C. So hat AROS bei fettfrei ernährten Ratten Pneumonien als interkurrente Krankheiten sehr viel häufiger auftreten sehen als bei Kontrolltieren, die in der Nahrung einen Zusatz von 2,5% Butter bekamen. WEIGERT fand, daß von „tuberkuloseinfizierten“ Ferkeln, die teils fettreich, teils fettarm ernährt wurden, die „Kohlhydrattiere“ sehr viel schwerer erkrankten als die „Fettiere“.

Mit diesen Beobachtungen stimmen die Erfahrungen an Menschen, und zwar besonders an Säuglingen, sehr gut überein.

Neueren Forschungen von M. FINDLAY zufolge ist bei *Meerschweinchen*, die C-Vitamin in ungenügender Menge erhalten, die *Resistenz gegen Pneumo-, Staphylo-, Streptokokken sowie Bacterium coli* und, wie LEICHTENTRITT zeigen konnte, auch gegen *Tuberkulose* herabgesetzt. Auch hierfür bestehen in der menschlichen Pathologie zahlreiche Analogien¹.

¹ Anmerkung während der Korrektur: Vgl. zu der Frage auch die Arbeit von BIELING: Dtsch. med. Wschr. 53, Nr 5 (1927).

Wenn hier schlechtweg von einer Herabsetzung der Resistenz gesprochen wurde, so ist damit in erster Linie ein Nachlassen der Abwehrkräfte des Organismus gemeint. Nicht selten geht damit Hand in Hand eine Virulenzsteigerung der Infektionserreger. Zu dieser Frage hat nun A. ASCOLI¹ bemerkenswerte Beiträge liefern können, indem er zeigte, daß *Mikroben in einem an Vitaminen verarmten Organismus ebenso wie in vitaminfreien Nährböden eine Virulenzsteigerung erfahren*.

Wichtig ist dann die Beobachtung, daß sensibilisierte Meerschweinchen, deren Nahrung ungenügende Mengen von C-Vitamin enthält, zur Erzeugung des anaphylaktischen Schocks viel größere Mengen Eiweiß bei der Reinjektion benötigen als normal ernährte (ZOLOG)².

G. Zur Frage eines Synergismus der Vitamine.

Es ist begreiflich, daß die Vitaminforschung ihre nächste Aufgabe darin sah, möglichst umfassende Kenntnisse von der Natur und der Bedeutung der einzelnen Vitamine zu sammeln. Die überwiegende Mehrzahl der auf dem Gebiete vorliegenden Arbeiten hat dieses Ziel verfolgt. Dagegen ist der Gedanke, ob und inwieweit die Aufnahme und regelrechte Verwertung der Hauptnährstoffe an das Vorhandensein eines oder mehrerer Vitamine geknüpft ist, weiter die Frage, ob zwischen den einzelnen Vitaminen Zusammenhänge bestehen, zunächst nur verhältnismäßig selten experimentell in Angriff genommen worden. Das wenige, was über die Beziehungen der Vitamine zu den Hauptnährstoffen bekannt ist, wurde bereits erörtert.

Zu der Frage, ob ein bestimmtes Mengenverhältnis der Vitamine untereinander von Wichtigkeit ist, liegen einige wertvolle Beobachtungen aus neuerer Zeit von A. FRANK³ vor. FRANK studierte bei jungen Ratten den Einfluß einer übermäßigen Zufuhr von Vitamin A und fand, daß dabei⁴ zwar eine erhebliche Körpergewichtszunahme eintritt, daß anderseits aber sehr bald krankhafte Veränderungen an der Haut sich zeigen: Das Fell wird struppig, die Haut des Bauches ist dauernd feucht, und am Rücken und an den Ohren erscheint ein borkiger Ausschlag. Beifütterung von B-Vitamin in Gestalt von alkoholischem Hefeextrakt hatte auf diese Veränderungen einen deutlich günstigen, eine solche von Vitamin C in Form von Kartoffelpreßsaft kaum einen Einfluß, während Vitamin B und C zusammen gegeben überraschend schnell Heilung herbeiführten.

Die Versuche scheinen auf einen gewissen Zusammenhang zwischen den Wirkungen der einzelnen Vitamine zu deuten, derart, daß einseitige Mehrzufuhr eines Vitamins zu Störungen führt, die nur durch Steigerung der Aufnahme auch der anderen Vitamine ausgeglichen werden kann; im einzelnen freilich muß die ganze Frage erst noch geklärt werden.

Neuere Beobachtungen, die ganz zu diesen Versuchsergebnissen passen, wurden dann von G. F. HOPKINS⁵ und von H. v. EULER und H. WIDELL⁶ mitgeteilt. Nach HOPKINS wirken große Gaben von B-Vitamin nur dann günstig, wenn auch A-Vitamin in großen Mengen aufgenommen wird; ist das A-Angebot

¹ ASCOLI, A.: Über die Rolle der Vitamine und Avitaminosen in der Mikrobiologie. Avitaminose und Virulenzsteigerung. Hoppe-Seylers Z. **130**, 259 (1923).

² ZOLOG: C. r. Soc. Biol. **91**, Nr 22, 215 (1924).

³ FRANK, A.: Mschr. Kinderheilk. **25**, 147 (1923).

⁴ Die Nahrung bestand aus gleichen Teilen von Butter, Sahne und Quark und enthielt, auf Trockensubstanz berechnet, etwa 15% Eiweiß, 80% Fett, 2,7% Milchzucker und 1,2% Asche.

⁵ HOPKINS, G. F.: Brit. med. J. **2**, 691 (1923).

⁶ EULER, H. v. u. H. WIDELL: Hoppe-Seylers Z. **144**, 132 (1925).

unter den gleichen Bedingungen klein, so leidet Wachstum und Gedeihen der Tiere Not.

Zu ähnlichen Anschauungen gelangte neuerdings ST. EDERER auf Grund von Untersuchungen an Ratten, die vergleichend teils A-, teils B-frei gefüttert wurden¹.

Wie eng die Beziehungen der Vitamine zum Mineralstoffwechsel sind, wurde im Kapitel der experimentellen Rachitis ausführlich besprochen; weniger klar sind sie für das Vitamin C, obschon auch hier manche wichtige Befunde vorliegen.

Wir sehen also die Vitamine weitgehend in das Getriebe des organischen und anorganischen Stoffwechsels eingreifen, und es darf mit aller Sicherheit erwartet werden, daß die weitere Erforschung dieses wichtigen Gebiets die Bedeutung der Vitamine immer mehr hervortreten lassen wird.

Avitaminosen beim Menschen.

Die große Bedeutung der Vitamine für die menschliche Pathologie ist vom Anfang an richtig gewürdigt worden; es sei nur an die Forschungen erinnert, die an die menschliche Beriberi und an den menschlichen Skorbut anknüpften. Mit dem weiteren Ausbau der Vitaminlehre hat man indes erst den richtigen Blick für die ungeheure Bedeutung gewonnen, die den Vitaminen bei der *Entwicklung des kindlichen Organismus* zukommt. Eine ganze Reihe von Störungen des Säuglingsalters hat man als echte Avitaminosen, bei anderen wieder Vitaminmangel als wichtigen, wenn auch nicht einzigen entscheidenden ursächlichen Krankheitsfaktor erkannt. Daneben müssen zahlreiche Fragen des Stoffwechsels unter dem Gesichtspunkte der Vitaminlehre neu durchgedacht werden.

Im folgenden sollen nur die wichtigsten durch *Vitaminmangel beim Menschen* hervorgerufenen Krankheitsbilder kurz gestreift werden. Dabei muß zuvörderst als grundsätzlicher Unterschied zwischen den Verhältnissen bei den experimentellen und bei den menschlichen Avitaminosen hervorgehoben werden, daß die Krankheitsbilder beim Menschen niemals so rein und gleichförmig sind wie im Tierexperiment. Denn während hier der Experimentator durch Verwendung reiner Nährstoffe die Möglichkeit hat, ganz nach Belieben mehrere oder nur ein Vitamin ganz oder teilweise auszuschalten, in bezug auf die übrigen Nährstoffe die Ernährungsbedingungen aber optimal zu gestalten, ist die qualitativ unzureichende Nahrung, die beim Menschen Avitaminosen hervorruft, viel ungleichmäßiger, häufiger wechselnd und vor allem in mehr als einer Hinsicht insuffizient.

Es ist deshalb nicht verwunderlich, wenn die beim Menschen beobachteten und vielfach auf Mangel eines bestimmten Vitamins bezogenen Krankheitsbilder nicht in allen Zügen den im Tierexperiment erzeugten gleichen.

So tritt die menschliche *Beriberi* — um mit der am genauesten studierten Avitaminose zu beginnen — in viel mannigfaltigeren Bildern auf, als die im Experiment erzeugte. Das wird verständlich, wenn man bedenkt, daß so gut wie niemals die zur Erkrankung führende Ernährung ganz ausschließlich aus poliertem Reis besteht. Immer wurden doch als Beinahrung noch andere Lebensmittel daneben verzehrt. Von dem Gehalt dieser Stoffe an Vitaminen, an Eiweiß und Salzen wird es abhängen, wie rasch die Erkrankung auftritt, wie ihr Verlauf sich gestaltet usw. Es wurde bei Besprechung der experimentellen Beriberi ausdrücklich darauf hingewiesen, daß dem polierten Reis nicht nur das Vitamin B, sondern auch die Vitamine A und C fehlen, daß er sehr arm an Eiweiß und an Salzen ist, daß also die Nahrung noch in anderer Hinsicht insuffizient ist.

¹ EDERER, ST.: Biochem. Z. **158**, 197 (1925).

Je nachdem nun in der Beinahrung diese fehlenden Stoffe in mehr oder minder starkem Maße ergänzt werden, werden sich dem spezifischen, auf den Mangel an B-Vitamin zurückzuführenden Krankheitsbilde noch andere Züge beifügen oder — in anderen Fällen — fehlen. Ist beispielsweise die Ernährung nicht nur arm an dem B-Stoff, sondern gleichzeitig sehr eiweißarm und kalorisch gänzlich unzureichend, so sind die Bedingungen gegeben, deren Vorhandensein zur *Ödemkrankheit* führt. Wir sehen dann die *hydropische Form der Beriberi* sich entwickeln.

Diese Gesichtspunkte haben in der Klinik der Beriberi erst in den letzten Jahren größere Beachtung gefunden. Es ist kein Zweifel, daß sie schon jetzt manches, was in dem Bilde der menschlichen Beriberi unklar erschien und mit der experimentell beim Tier erzeugten Erkrankung nicht in Einklang gebracht werden konnte, dem Verständnis nähergerückt haben.

Auch der Tatsache, daß die bei der experimentellen Beriberi wirksamen Stoffe bei der menschlichen Beriberi oft gar keinen entsprechenden Erfolg zeitigen, steht man jetzt mit größerem Verständnis gegenüber. Wie wir sehen, spricht vorwiegend die spastisch-ataktische Form auf antineuritische Stoffe an, die sog. „stumme Form“ der Beriberi dagegen nicht. Bei der menschlichen Beriberi handelt es sich nun bekanntlich um einen Zustand, bei dem die Entziehung des B-Vitamins keine vollständige ist, vielmehr kleinste, allerdings ganz ungenügende Mengen dauernd weiter zugeführt werden. Insofern bestehen also wesentliche Unterschiede gegenüber der beim Tier experimentell erzeugten.

Bei der in dem bekannten Selbstversuch von MOSZKOWSKI erzeugten Erkrankung liegen dagegen die Verhältnisse anders. Hier wurde das B-Vitamin mit einem Schlag aus der Nahrung ausgeschaltet, ganz ähnlich wie im Experiment, und es ist leicht begreiflich, daß Zufuhr vitaminhaltiger Produkte hier einen ausgesprochenen Erfolg hatte. Bei plötzlicher Entziehung des Vitamins B treten die Ausfallserscheinungen verhältnismäßig schnell auf, sind hingegen auch der Rückbildung rascher zugänglich als die Symptome, die die Folge eines ganz langsam eintretenden Vitaminhungers sind.

Das Bild des menschlichen *Skorbuts* entspricht in allem vollkommen dem, was man beim Studium der experimentell erzeugten Erkrankung gelernt hat. Nur ist der Mensch bei weitem nicht so empfindlich gegen den Mangel an C-Vitamin, wie das Meerschweinchen. Wie bei allen Avitaminosen muß indes hier ein Unterschied gemacht werden zwischen wachsendem und ausgewachsenem Organismus. Beim Kind erzeugt der Mangel an C-Vitamin das Bild der BARLOWschen Krankheit. Die *BARLOWSche Krankheit ist nichts anderes als infantiler Skorbut* (HAET, FREISE, FREUDENBERG).

Bemerkenswert ist, daß in Fällen, in denen die Zufuhr von C-Vitamin eben ausreichend ist, um das Auftreten skorbutischer Erscheinungen zu verhindern, eine interkurrente Infektion (Grippe, Diphtherie usw.) schlagartig das volle Bild des Skorbuts hervorrufen kann. Man muß daraus schließen, daß die Abwehrmechanismen gegen Infektionen irgendwie mit einem Verbrauch von antiskorbutischem Vitamin einhergehen. In dem gleichen Sinne spricht die Erfahrung, daß enge Beziehungen zwischen der Entwicklung schwerer Infektionen (besonders der Tuberkulose, der Diphtherie und der Dysenterie) und dem Auftreten des Skorbuts bestehen (ASCHOFF, KOCH), und zwar in dem Sinne, daß die Erkrankungen einander in ihrer Entstehung begünstigen.

Daß ebenso wie im Tierexperiment beim Menschen *Zwischenformen zwischen Beriberi und Skorbut* vorkommen müssen, ist ohne weiteres verständlich. NOCHT hat die *Segelschiffberiberi* als solche erkannt.

Die *Inausfüllerscheinungen durch Mangel an Vitamin A* treten beim Menschen in genau der gleichen Weise auf wie im Tierexperiment. So ist uns heute

die *Keratomalacie* der Säuglinge der Prototyp einer reinen Avitaminose, die geradezu wunderbar zu beeinflussen ist durch Zufuhr des fehlenden Stoffes.

Auch die *Wachstumshemmung* durch ungenügende Zufuhr von A-Vitamin ist heute beim menschlichen Säugling genau so gut studiert wie im Tierversuch. Auch hier wie überhaupt auf dem ganzen Gebiete der Avitaminosen, hat uns die Kriegs- bzw. Nachkriegszeit schlagende Beweise gebracht. Besonders überzeugende Beispiele für die Entstehung der Keratomalacie durch A-Mangel der Nahrung und ihre Heilung durch Zufuhr des spezifischen Stoffes haben uns die beiden Engländerinnen E. J. DALYELL und HARIETTE CHICK mitgeteilt. Wir erwähnen hier nur eine Beobachtung an Zwillingen, die infolge ungenügender Zufuhr von MilCHFett stark in ihrer Entwicklung zurückgeblieben waren.

Die Kinder wogen, trotzdem sie bereits 8 Monate alt waren, nur 4,2 und 3,5 kg. Bei dem einen der Kinder, einem Mädchen, einem alten blassen Geschöpfchen mit nur 38% Hämoglobin, treten die Erscheinungen der Keratomalacie auf. Die Behandlung war zunächst eine lokale, es konnte jedoch nicht der geringste Erfolg erzielt werden. Nunmehr erhielt das Kind 10 g Lebertranemulsion und 20 g Butter, so daß die tägliche Fettzufuhr sich nun auf etwa 35–40 g stellte. Der Erfolg der Verordnung war schlagend: Die Besserung trat augenblicklich ein, und nach 14 Tagen war das Augenleiden geheilt. Nach $2\frac{1}{2}$ Monaten war das Kind kaum wieder zu erkennen, es sah frisch und rosig aus, sein Gewicht war von 3,5 auf 5,6 kg, und sein Hämoglobingehalt von 38 auf 70% gestiegen. Überaus lehrreich sind auch die Erfolge, die in Dänemark im Jahre 1909 bis 1920 gemacht wurden. In dieser Zeit wurden in Dänemark, dem Lande, das sich vor allen anderen europäischen Ländern durch seine Butterproduktion auszeichnet, mehr als 600 Fälle von Keratomalacie festgestellt. Von dem Ophthalmologen BLEGVAD konnte nun an der Hand einer sorgfältigen Statistik gezeigt werden, daß in den einzelnen Jahren die Kurve der Xerophthalmiefälle sich um so mehr hob, je mehr der Butterexport zunahm. Die Erklärung liegt auf der Hand: Es wurde entsprechend weniger Butter verzehrt und als Ersatz Margarine verbraucht, je mehr Butter ins Ausland verkauft wurde. Die Folge des Mangels an A-Vitamin war die schwere Augenerkrankung. Ebenso überzeugend ist die hohe Kindersterblichkeit und die Morbidität an Tuberkulose in Dänemark in den Jahren, in denen der Butterkonsum immer geringer wurde.

Bei der menschlichen *Rachitis* liegen die Dinge sehr viel verwickelter als bei den entsprechenden experimentell erzeugten Zuständen. Während die dem Bild der menschlichen Rachitis am meisten ähnliche oder, richtiger gesagt, von ihr histologisch kaum zu unterscheidende Knochenstörung durch eine relative Phosphatarmut der Nahrung (bzw. durch starke Anreicherung des Calciumanteils der Nahrung) bei geringem Gehalt an D-Vitamin hervorgerufen wird, läßt sich bei der spontan entstehenden menschlichen Rachitis eine derartige Veränderung in der Relation Calcium: Phosphorsäure nicht nachweisen, und es ist trotz aller Bemühungen bis jetzt noch nicht gelungen, in die Zusammenhänge klar hineinzusehen. Ebenso führend als Zeichen wie bei der experimentellen Rachitis ist bei der menschlichen Rachitis der niedrige Phosphorsäuregehalt des Blutes. Gelingt es ihn zu steigern (durch Lebertranzufuhr, Bestrahlung mit künstlicher Höhensonne usw.), so setzen beim Rachitiskinde genau so wie bei der rachitischen Ratte Heilungsvorgänge ein. Das Ansteigen der Blutphosphate scheint von entscheidender Bedeutung zu sein für die Apposition des Calciums in den Knochen. Auf welche Weise die Erhöhung des Phosphatspiegels im Blute unter dem Einfluß des von außen zugeführten oder in der Haut gebildeten antirachitischen Vitamins vor sich geht, ist noch gänzlich unbekannt.

Von größter Bedeutung ist die Feststellung des amerikanischen Kinderarztes A. F. HESS, daß der *Blutphosphatspiegel* der Kinder im Laufe des Jahres richtige Gezeiten aufweist: Ein Abebben im Winter und Frühjahr und ein Ansteigen im Sommer. Die Phosphorsäurekurve des Blutes wird also in klarer Weise beeinflußt von der Sonnenscheindauer. So wird die Tatsache verständlich, daß $\frac{3}{4}$ aller Rachitisfälle in der ersten Hälfte des Kalenderjahres zur Entwicklung gelangten, der Rest trifft auf die Monate November und Dezember. Die reichliche Besonnung im Sommer garantiert also bis zu einem gewissen Grade die normale Entwicklung des kindlichen Skeletts. Um hier kein Mißverständnis aufkommen zu lassen, muß betont werden, daß es nicht auf die Intensität der Besonnung schlechtweg ankommt, als vielmehr darauf, daß das zur Einwirkung gelangende Sonnenlicht genügende Mengen von ultravioletten Strahlen enthält. So ist im Sommer das Sonnenlicht viel reicher an solchen kurzwelligen Strahlen als im Winter. Nicht mit Unrecht hat man die Rachitis als *Saisonkrankheit* bezeichnet (*seasonal disorder*). Unter Bedingungen, wo die Einwirkung des Sonnenlichts nur ungenügend ist, wird man mit dem Auftreten schwerer Rachitis rechnen dürfen, es sei denn, daß die Nahrung ungewöhnlich reich an antirachitischem Vitamin ist, oder daß das antirachitische Vitamin als Beinahrung gereicht wird. Daß die Dinge in der Tat so liegen, beweisen einerseits die Erfahrungen an Kindern, die aus irgendwelchen Gründen der Sonne nur ganz ungenügend ausgesetzt werden, andererseits, Erfahrungen bei den Kindern der arktischen Regionen bewohnenden Völker, bei denen der Faktor Sonne nur eine ganz untergeordnete Rolle spielt; sie bieten nur höchst selten Zeichen von Rachitis. Die Erklärung liefert die Tatsache, daß in diesen Regionen Seefische, die durch einen Reichtum an D-Vitamin ausgezeichnet sind, die Hauptnahrung der Bevölkerung bilden. Das Gegenstück hierzu bieten die Verhältnisse in tropischen Gegenden, in denen die Rachitis nur ganz vereinzelt zur Beobachtung gelangt. Das gilt freilich nur für die Kinder auf dem Lande und in kleinen Städten. In den Großstädten, wo ungünstige Wohnungsverhältnisse oder andere Gründe manchen Kindern das Sonnenlicht entziehen, tritt die Rachitis ebenso auf wie im gemäßigten Klima.

Bei der den Namen *Rachitis tarda* tragenden Pubertäts- bzw. Adoleszentenrachitis, auch *Spätrachitis* genannt, liegen die Verhältnisse vollkommen analog. Auf klinische Unterschiede zwischen der kindlichen und der Spätrachitis einzugehen, ist hier nicht der Ort. Die *Osteomalacie* ist nach unseren heutigen Anschauungen nichts anderes als die Rachitis des ausgewachsenen Skeletts und wir rechnen zu ihr heute auch die als *Hunger- oder Kriegsosteopathie* bezeichneten Veränderungen des Knochensystems. Es muß hervorgehoben werden, daß im histologischen Bild häufig die osteoporotischen Veränderungen gegenüber denen für die echte Rachitis charakteristischen überwiegen. Da beim Erwachsenen die Epiphysengrenze verknöchert ist, so betreffen die Veränderungen vorwiegend die periostale und endostale Verkalkung. Entsprechend der Ausbildung des Skelettsystems im Adoleszentenalter und beim voll ausgewachsenen Menschen werden die Knochenveränderungen jeweils ein etwas verschiedenes Bild darbieten. In der Tat finden sich alle Übergänge von Rachitis tarda zur Osteomalacie der Erwachsenen. Daß bei der letzteren die Beckenknochen ganz besonders betroffen werden, sei nur nebenbei erwähnt. Da der Abbau und Anbau des Knochengewebes, der während des ganzen Lebens sich dauernd vollzieht, ein sehr langsames Tempo hat, so machen sich die Folgen der ungenügenden Verkalkung nur ganz allmählich geltend. Das Mißverhältnis zwischen Kalkresorption und Kalkaposition führt nur sehr allmählich zur Rarefizierung der Knochensubstanz, zur Erweichung und deren Folgen: Verbiegungen, Infraktionen, Frakturen usw.

Das für die Rachitis so charakteristische Symptom des verminderten Blutphosphatspiegels ist nicht mit derselben Regelmäßigkeit wie bei der kindlichen Rachitis beobachtet worden. Es muß allerdings bemerkt werden, daß beim Erwachsenen der Phosphorsäuregehalt des Blutes recht wesentlich unter dem des gesunden Säuglings oder Kindes liegt. Dagegen scheint bei schwerer Osteomalacie der Calciumgehalt des Blutes stark vermindert zu sein. Daß die Osteomalacie durch ungenügende Zufuhr von antirachitischem Vitamin zustande kommt, wird allgemein angenommen, und auch der eklatante Erfolg der Lebertrantherapie spricht ganz in diesem Sinne.

Auf die sich zur Osteomalacie häufig hinzugesellende *idiopathische Titanie* kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden, da es sich nicht um eine auf den Vitaminmangel direkt zurückzuführende Erkrankung handelt.

Anhang.

Ist die Pellagra eine Avitaminose?

Die *Pellagra*, eine seit etwa dem Beginn des 18. Jahrhunderts bekannte endemisch auftretende Krankheit, die charakterisiert ist durch ein *spezifisches Erythem der Haut, entzündliche Erscheinungen von seiten der Mundhöhle, des Magendarmkanals und Degenerationsprozesse im Zentralnervensystem*, hat durch die starke Verbreitung, die sie gegen Ausgang des vorigen Jahrhunderts in den Vereinigten Staaten von Nordamerika erfuhr, wo sie alljährlich viele Tausende von Opfern forderte, die Aufmerksamkeit der Ärzte in besonderem Maße wachgerufen. Und das Interesse für die rätselhafte Erkrankung hat sich noch weiter verstärkt, als FUNK im Jahre 1914 in seinem Buch „Die Vitamine“ die Pellagra als Avitaminose ansprach. Der von FUNK zuerst verfochtene Gedanke, daß die Pellagra auf Ernährung mit Mais zurückzuführen sei, in welchem lebenswichtige Vitamine fehlten, mußte bald fallen gelassen werden angesichts der Tatsache, daß die Krankheit auch in Gegenden vorkommt, wo von Maisgenuß nicht die Rede sein kann. Immerhin, die Überzeugung, daß es sich dabei um eine Ernährungskrankheit handle, verstärkte sich um so mehr, je eifriger man sie studierte. Von der Vorstellung einer infektiösen Ätiologie war man sehr bald ganz abgekommen. Im Verlaufe der ausgedehnten Untersuchungen, von denen besonders die von GOLDBERGER hervorgehoben zu werden verdienen, ließ sich folgendes sicher feststellen (McCOLLUM):

1. In der Kost solcher Menschen, die an Pellagra erkranken, fällt einmal das Vorherrschen der Kohlehydrate auf Kosten des Eiweißes, ferner ein Mangel an den bekannten Vitaminen und Mineralstoffen auf.

2. Fast regelmäßig fehlen in der Kost bestimmte Nahrungsmittel, wie Milch, frisches Fleisch, Eier und frische Gemüse.

Man hat insbesondere das Fehlen bestimmter lebenswichtiger Aminosäuren bei gleichzeitigem Vitaminmangel für die Erkrankung verantwortlich gemacht.

Nun ist es in den letzten Jahren GOLDBERGER und seinen Mitarbeitern gelungen, zu zeigen, daß neben frischem Fleisch, dessen Genuß Pellagra nicht nur zu verhüten, sondern auch zu heilen vermag, auch frische Bierhefe eine ausgesprochene Heilwirkung hervorruft. GOLDBERGER nennt den in der Hefe enthaltenen unbekannten Heilstoff P-P-Faktor (*Pellagra preventive*).

Der Nachweis, daß der Hefe diese besonderen Eigenschaften zukommen, hat begreiflicherweise die bereits früher schon erörterte Frage wieder auftauchen lassen, ob die Pellagra in irgendeiner Beziehung stünde zur Beriberi und ob nicht etwa ein Mangel an dem antineuritischen Vitamin als ihre Ursache an-

gesprochen werden muß. Nun gelang es GOLDBERGER, zu zeigen, daß die gegen Pellagra wirksame Substanz in der Hefe durch ein Verfahren (Erhitzen unter Druck im Autoklaven) nicht angegriffen wird, das das antineuritische Vitamin sicher zerstört, und er vertritt zur Zeit die Meinung, daß der P-P-Faktor identisch sei mit dem in der Hefe neben dem antineuritischen Vitamin vorhandenen Wachstumsstoffe FUNKS: „Growth-promoting factor“. Ob diese Anschauung GOLDBERGERS und die weitere, schon von früher von anderen Autoren geäußerte und auch von ihm anerkannte, daß die Wachstumssubstanz der Hefe identisch sei mit dem WILDIERSschen „Bios“, sich wird halten lassen, müssen weitere Forschungen zeigen.

Sicher ist, daß die Hefe nicht nur Pellagra zu verhüten vermag, sondern auch die experimentelle Pellagra und die als selbständige Erkrankung beim Hunde beobachtete sog. „black tongue“.

H. Verteilung der Vitamine in den wichtigsten Erzeugnissen des Tier- und Pflanzenreiches¹.

Die hier folgenden Angaben entsprechen den neuesten Forschungsergebnissen und dürfen als durchaus maßgebend gelten:

+	zeigt bloßes Vorhandensein an.
----	50% des Produkts sind nötig, um ein Nahrungsgemisch vollwertig zu machen.
++++	20% des Produkts genügen zur vollwertigen Nahrung.
+++++	5% des Produkts (oder noch weniger) sind ausreichend.
+++++	Produkt von höchster Wirksamkeit.
-----	bedeutet, daß das Vitamin fehlt oder von einem in Betracht kommenden Vitamin-gehalt nichts bekannt ist.

Kein Zeichen bedeutet: nicht untersucht.

Vitamin A = antixerophthalmisches Vitamin.

Vitamin B = antineuritische Vitamin.

Vitamin C = antiskorbutisches Vitamin.

Vitamin D = antirachitisches Vitamin.

I. Fette und Öle.

Produkt	Beschreibung	Vit. A	Vit. B	Vit. C	Vit. D
Dorschlebertran .		+++++	—	—	+++++
Butter	frische Sommer- (Gras-) butter	+++++	—	—	+
Butter	von Kühen bei Trockenfütterg. (Winternahrung)	+	—	—	
Lebertran	(Hai, Thunfisch u. a.)	+++++	—	—	+++++
Walfischtran . . .	teilw. gereinigt	+++++	—	—	+++++
Fischtran	(verschiedene Fische) aus Fischen mit und ohne Leber ge- wonnen	+++	—	—	+++++
Rahm	von Weide- futterküchen	+++	+	+	
Rinderfett		+++	—	—	
Hundefett		+++	—	—	
Pferdefett		+++	—	—	

¹ Vorwiegend zusammengestellt nach WILLIAM D. RICHARDSON: The Distribution of Vitamines in Nature (Issued by the Institute of Margarin Manufacturers 1212 Munsly Building, Washington, D. C.), ergänzt aus: Report on the Present state of Knowledge of Accessory Food Factors (Vitamins). (London 1924, His Mayestys Stationery Office). — FUNK, CASIMIR: Die Vitamine. München: J. F. Bergmann 1924. — BERG, RAGNAR: Die Vitamine. Leipzig: S. Hirzel 1922.

Tabelle I (Fortsetzung).

Produkt	Beschreibung	Vit. A	Vit. B.	Vit. C	Vit. D
Schweinefett . . .	von mit hoher „A“-Nahrung gefütterten Schweinen	++	—	—	
Hammelfett. . . .		++	—	—	
Oleo-Öl	von stark gefärbtem Fett	++	—	—	
Sojabohnenöl . . .	roh, kalt gepreßt	++	—	—	
Erdnußöl	roh, kalt gepreßt	+	—	—	
Leinsamenöl		+	—	—	
Baumwollsaamenöl	ungereinigt	+	—	—	
Baumwollsaamenöl	gereinigt	—	—	—	
Rapssamenöl	ungereinigt	+	—	—	
Oliveuöl	ungereinigt	— bis +	—	—	
Schmalz	bei niedr. Temp. gewonnen	— bis + (wechselnd)	—	—	
Cocosnußöl		— bis +	—	—	++
Öl	von wasserstoffhaltigem Fett	—	—	—	
Cocosbutter.		—	—	—	
Schmalz	mit Dampf gewonnen	—	—	—	
Oleomargarine. . . .	aus Oleo-Öl hergestellt	++	—	—	
Margarine	aus pflanzlichen Ölen hergestellt	—	—	—	

II. Eier, Milch und Molkereiprodukte.

Produkt	Beschreibung	Vit. A	Vit. B	Vit. C	Vit. D
Ei	das ganze Ei	++++	++++	—	
Ei	Dotter	+++++	++++	—	
Ei	Eiweiß	++	—	—	
Ei	getrocknet	++++	+	—	
Milch		++	+	+	
Milch	Junifütterung	++++	++	++	
Milch	Winterfütterung	+	+	—	
Milch	kondensiert	++	+	+	
Milch	Trockenmilch	++	+	+	
Milch	Sauermilch				
	durch Milchsäurebakterien (Käse- lab) gesäuert	+	+	+++	
Milch	Colostrum	+++	+++	++	
Milch	Frauenmilch	++	+	+	
Milch	Magermilch	+	++	+	
Milch	Buttermilch	+	+	+	
Käse	Vollmilchkäse	++	+	—	
Käse	Magermilch	++	+	—	
Butter	frische Sommer- (Gras-)butter	+++++	—	—	
Butter	Winterbutter	+	—	—	

III. Früchte und Nüsse.

Produkt	Beschreibung	Vit. A	Vit. B	Vit. C	Vit. D
Apfelsine		+	++	+++++	
Citrone (Citrus lemona)	unsere gewöhnliche Citrone	+	++	++++	

Tabelle III (Fortsetzung).

Produkt	Beschreibung	Vit. A	Vit. B	Vit. C	Vit. D
Citronen (Citrus acida)	in Deutschland selten	+	++	+++	
Rhabarber		—	+	+++	
Banane		+	—	++	
Apfel		—	++	++	
Grapefrucht ¹ . . .		+	+++	+++	
Pflaume		—	++	+	
Trauben		—	+	+	
Birne		—	++	+	
Zwetschge		+	+	+	
Erdbeeren		—	—	++	
Apfelgelee		—	—	++	
Tamarinde		—	—	+	
Cocos		—	—	+	
Mango		—	—	+	
Himbeeren		—	—	++	
Maulbeeren		—	—	+	
Erdnuß		+	++	+	
Paranuß		+	+	—	
Walnuß		+	+	—	
Mandel		+	+	—	
Kastanie		—	++	—	
Hickorynuß		—	++	—	
Haselnuß		—	+	—	
Amerik. Walnuß . .		—	+	—	
Tannenzapfen . . .		—	+	—	

IV. Pflanzen, Gemüse und Gräser.

Produkt	Beschreibung	Vit. A	Vit. B	Vit. C	Vit. D
Tomate	frisch	++++	+++	++++	
Tomate	erhitzt	++	+++	++++	
Tomate	aus Büchsen	++	+++	+++	
Tomate	getrocknet	++	+++	++	
Tomate	in der Sonne getrocknet	—	+++	++	
Alfalfa	unreif geschnitten	++++	+++	1	
Spinat		++++	+++	1	
Klee		++++	++++	1	
Timotheegras . . .		++++	++	1	
Karotten (gelbe Rüben)	roh und jung	+++	+++	++	
Karotten (Mohrrüben) . . .	roh und alt			+	
Karotten	jung getrocknet	+	++	+	
Karotten	jung, gekocht	++	++	+	
Karotten	alt, gekocht			+	
Rübensaft				+	
Rübensaft	ätherextrahiert	++			
Kohl (Weiß-, Rot- kohl, Wirsing) . .	roh	++	+++	+++	
Kohl	gekocht	++	++	+	(kaum)
Kohl	aus Büchsen			++	

¹ Pampelmosen.

Tabelle V (Fortsetzung).

Produkt	Beschreibung	Vit. A	Vit. B	Vit. C	Vit. D
Kohl	frische grüne Blätter oder deren Saft	++	++	+++	
Kohl	frische weiße Blätter oder deren Saft	—		+++	
Blumenkohl . . .	gekocht			+	
Artischocken . .	(Artischockenböden)		+		
Artischocken . .	roh	++	++	1	
Spargeln			+++		
Lattich (Salat) .	roh	++	++	1	
Kürbis		++	+	++	
Zwiebel		+	++	++	
Runkelrüben- knollen	(Zucker- und rote Rüben)	++	+	+	
Runkelrüben . .	Blätter	+	+	1	
Pastinakwurzeln .		++	++	+	
Kartoffeln . . .	roh	++	+++	++	
Kartoffeln . . .	gekocht, 15 Min.	—	+	++	
Kartoffeln . . .	gekocht, 1 Std.	—	+	+	
Kartoffeln . . .	gebacken	—	+	++	
Mangold		++	++	+++	
Kohlrabi	Knollen	+	++	+	
Gurke		—	++	—	
Kohlrüben . . .	sog. schwedische	—	+++	++++	
Eierpflanze . . .		+	+	+	
Sellerie		—	++	1	
Sauerampfer . .	Blätter	+	+	1	
Löwenzahn . . .		+	+	1	
Endivien		+	+	1	
Radieschen . . .		—	++	—	
Rhabarber . . .		—	+	+++	
Grüne Bohnen . .		++	+	1	
Grüne Erbsen . .			++	+	
Linsen		++	+	1	
Erbsenbrei . . .		—	++	—	

V. Samen und Getreide.

Produkt	Beschreibung	Vit. A	Vit. B	Vit. C	Vit. D
Flachssamen . .		++++	+++	2	
Hirse		+++	+++	2	
Sojabohnen . . .		++	++	2	
Erdnuß		+	+++	+	
Hanf		++	—	2	
Sonnenblume . .	kultivierte Art	++	—	2	
Baumwollsam. .	ganzer Samen	+	+++	2	
Baumwollsam. .	gepreßt. Kuchen	++	—	—	
Leinölkuchen . .	kalt gepreßter Kuchen	++	—	—	
Mais	gelb	++	++	2	
Bohnen		++	+++	2	

¹ Grüne Blätter: Die grünen Blätter enthalten alle Vitamin C, und zwar entspricht der Gehalt im großen und ganzen der Menge des grünen Farbstoffs.

² Vitamin C: Im *ungekeimten* Zustand keine Spur von Vitamin C.

Tabelle V (Fortsetzung).

Produkt	Beschreibung	Vit. A	Vit. B	Vit. C	Vit. D
Erbsen		++	+++	1	
Linsen		++	+	1	
Weizen	ganzes Korn	+	+++	1	
Weizen	Keimling	++	++++	—	
Weizen	Kleie (Handels-)	+	+++	—	
Gerste		+	+++	1	
Roggen		+	+++	1	
Hafer		+	++	1	
Cocosnuß	gepreßt, Kuchen	+	++	—	
Samtbohnen . . .	(enthülst)	+++	+	—	
Tomatensamen . .	gepreßt, Kuchen	++	++	1	
Reis	ganzes Korn	—	++	1	
Reis	poliert	—	+++	—	
Reis	gedämpft	—	++	—	
Gekeimte ¹ Samen	alle Samen soweit sie unter- sucht sind	++++	+++	++++	

VI. Fleisch und Fisch.

Produkt	Beschreibung	Vit. A	Vit. B	Vit. C	Vit. D
Niere	roh	++++	+++	+++	
Leber	roh	++++	+++	+++	
Milz		+	+	+	
Hoden		+	+	—	
Schilddrüse . . .		—	—	—	
Herz	getrocknet	++	+	—	
Kalbmilch					
(Brieschen) . . .		++	+	—	
Gefrierfleisch . .		— bis +	+	— bis +	
Büchsenfleisch . .		—	+	—	
Fleisch, mager . .	Muskelfaser	+	+	+	
Fisch, mager . . .		++	—	—	
Rogen	Steinbutt	—	+	—	
Hering		++	— bis +	—	
Schweinefleisch .	gesalzen	—	—	—	
Fisch	gesalzen	—	—	—	
Fleisch	gedörrt in üb- licher Weise	+	+	—	
Hirn		+++	+++	—	
Blut		—	+	—	
Lungen		—	+	—	
Pankreas		—	++	—	

VII. Verschiedenes.

Produkt	Beschreibung	Vit. A	Vit. B	Vit. C	Vit. D
Hefe	Bierhefe				
Hefe	Bäckerhefe		++		
Fleischextrakt . .		—	—		

¹ Vitamin C: Im ungekeimten Zustand keine Spur von Vitamin C.

Tabelle VII (Fortsetzung).

Produkt	Beschreibung	Vit. A	Vit. B	Vit. C	Vit. D
Bier		—	+	—	
Pollenkörner . .		—	++	—	
Pilze		—	+	—	
Sauerkraut		—	—		
Champignons . . .	auf dem Feld wachsend	+	++	—	
Malz	grüner Malz und Extrakt	—	—	+	
Algen	Ulva und Cladophora	+	+	+	
Bambusrohr- schößling		+	+	¹	
Roggenbrot		—	++	—	
Kommißbrot		—	++	—	
Weizenbrot	Vollkorn mit Milch	+	— bis +	—	
Weizenvollmehl . .		— bis +	++	— bis +	
Hafermehl		—	+	—	
Maismehl		—	+	—	
Malzsuppe		—	—	+	
Kaffeebohnen . . .	geröstet	—	+	—	
Zucker	raffiniert	—	—	—	
Stärke		—	—	—	
Honig		—	+	—	
Kunsthonig		—	—	—	

¹ Siehe Seite 1242, Anmerkung 1.

Die Degenerationen und die Nekrose.

(Stoffwechselstörungen, Dystrophien.)

Von

PAUL ERNST

Heidelberg.

Zusammenfassende Darstellungen.

ABDERHALDEN, E.: Lehrbuch der phys. Chemie, 3. Aufl. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1914. — ALBRECHT, E.: Pathologie der Zelle. Erg. Path. 6 (1899); 7 (1901); 11 II (1907). — ARNOLD, J.: Über Plasmastrukturen und ihre funktionelle Bedeutung. Jena: Gustav Fischer 1914 (Lit.). — BECHHOLD, H.: Die Kolloide in Biologie und Medizin, 4. Aufl. Dresden u. Leipzig: Th. Steinkopf 1922. — ERNST, P.: Pathol. d. Zelle in Krehl-Marchands Handb. d. allg. Path. 3 I. Leipzig: S. Hirzel 1915 (Lit.). — v. GIERKE, E.: Störungen des Stoffwechsels in Aschoffs Lehrbuch d. allg. Path., 6. Aufl. Jena: G. Fischer 1923. — HERNHEIMER, G.: Krankheitslehre der Gegenwart. Dresden u. Leipzig 1927. — HOEBER, R.: Physikal. Chemie der Zelle und der Gewebe, 5. Aufl. Leipzig: W. Engelmann 1922. — v. RECKLINGHAUSEN, Fr.: Handb. d. allg. Path. des Kreislaufs und der Ernährung. Stuttgart: F. Enke 1883 (altäre Lit.). — ROESSLE, R.: Wachstum und Altern. Erg. Path. 18 II (1917); 20 II (1923). Entartung: Jahreskurse für ärztl. Fortbildung (Jan. 1920). — SCHMAUS u. ALBRECHT: Degenerationen. Erg. Path. 1 II (1895) — Path. d. Zelle. Ebenda 3 (1896). — TSCHERMAK, A. v.: Allgemeine Physiologie 1. Berlin: Julius Springer 1916 u. 1924. — VERWORN, M.: Erregung und Lähmung. Jena: G. Fischer 1914. — VIRCHOW, R.: Passive Vorgänge, Degenerationen mit verminderter Funktionsfähigkeit. Cellularpath., 1. Aufl. (1858); 4. Aufl. (1871).

Jede Zeit hat ihre Aufgaben und Pläne. Vor 100 Jahren tat CRUVEILHIER den Ausspruch: *La phlébite domine toute la pathologie*, in den 40er Jahren wurde die Teilnahme für Miasma und Contagium durch geistvolle Parallelen zwischen Gährung und Krankheit durch J. HENLE erweckt, und der Streit zwischen LIEBIG und PASTEUR trug seine Wellen bis in die Pathologie der Infektionskrankheiten hinein, durch die Cellularpathologie VIRCHOWS wurde die Aufmerksamkeit auf die Geschwülste gelenkt, die heute noch ein vorwiegend celluläres Problem darstellen; Ende der 60er Jahre rückte COHNHEIM die Entzündung in den Brennpunkt, mit dem Auftreten KOCHS wandte sich alles den Infektionskrankheiten zu, und mächtig wurde der Einfluß der Bakteriologie und Serologie. Heute suchen wir das Pathologische in der *Abweichung*, im *Degenerativen*. Denn wenn Pathologie nur die Physiologie mit Hindernissen (VIRCHOW), nur die Physiologie der Ausnahmefälle (RICKER) ist, die Krankheit ein abnormer Lebensvorgang (PARACELSUS), eine *Vita laesa* (BOERHAAVE) oder *Vita praeter naturam* (GAUB), wenn jegliches Pathologische sein physiologisches Korrelat besitzt, so fragen wir uns auf Schritt und Tritt, worin denn das von der *Natur*, von der *Norm*, vom *Genus* Abweichende bestehe. Wir haben den kühnen Satz vernommen: *Alles pathologische ist physiologisch*, was wohl nichts weiter besagen soll, als daß alle pathologischen Vorgänge Reaktionen und Regulationen der Natur (*q'vont*) seien, und dann erwüchse uns wiederum die Aufgabe, die in der normalen Breite ablaufende Art der Reaktion auf die verschiedensten Reize aufzustellen, um die außerhalb der Grenzen

dieses Bereichs verlaufenden Vorgänge als ein Aus-der-Art-Schlagen, Ausarten, Entarten zu erkennen. Bei Aufstellung aller Normen läßt sich aber eine gewisse Willkür schwer vermeiden. Bei willkürlich gezogenen Grenzen besteht immer die Gefahr, daß die Grenzpfähle leicht verschoben werden.

Ineinersolchen Abartung, Ausartung, Entartung, einem Aus-der-Art-Schlagen, einem Abweichen von der *Norm* (*abnorm*) gibt sich aber alles Pathologische zu erkennen. Es weicht zwar ab von der *Norm*, ist also *abnorm*, braucht aber deshalb noch lange nicht *gesetzwidrig* oder gesetzlos, ungesetzlich (*anomal*) zu sein, denn wir sind heute überzeugt, daß die Vorgänge der Entzündung, der Kreislaufstörungen, der Infektionen, des Wachstums und der Regeneration ebenso wohl ihren Gesetzen unterworfen seien, wie es für die Mißbildungen schon HARVEY gezeigt hat. Seit VIRCHOW herrscht die Überzeugung von der *Identität der Gesetzmäßigkeit* des Lebens im normalen Zustand der Gesundheit und unter abnormen Bedingungen der Krankheit. Wo ist aber die Grenze zu legen? Und was ist die *Norm* bei dieser Flüssigkeit der Grenzen zwischen Normal und Abnorm, zwischen gesund und krank? Wann wird die Varietät *abnorm*? Wann wird das Ungewöhnliche krankhaft? Man hat das Maximum der Abweichung von der Norm gerne mit dem Passiergewicht der Münze verglichen. Die Norm kann nur eine Durchschnittsgröße zwischen Maximum und Minimum sein, ein quantitativer Begriff aus der Kategorie des Maßes, ausgerechnet aus einer möglichst großen Anzahl von Exemplaren, ein Maßstab der Größenvergleiche. Die so gefundene Norm des Seins enthält das allen Gemeinsame, das quantitativ Durchschnittliche, den Durchschnittstypus. Dazu führt kein anderer Weg als Erfahrung und Mathematik.

Die Naturforschung hat die Neigung, die *qualitativen Unterschiede* in den Eigenschaften der Dinge auf *quantitative* zu reduzieren. Aber die Abhängigkeit der *Qualität* von der *Quantität* ist ein synthetisches, kein analytisches Verhältnis. Wir können die Zusammengehörigkeit feststellen, aber nicht begreifen. Wir können nicht sagen, weshalb zu 450 Billionen Ätherschwingungen in der Sekunde Rot, zu 640 Billionen Blau als Empfindung gehört. Nach der naturwissenschaftlichen Weltansicht gehören nur die quantitativen Bestimmungen an sich, absolut und primär zum Wesen der Wirklichkeit, dagegen die qualitativen als relativ und sekundär zu ihrer Erscheinung im Bewußtsein, und für diese verschiedene Erkenntniswertung des Qualitativen und des Quantitativen war das Entscheidende das Bedürfnis der mathematischen Theorie, welche meßbare Größen braucht und der an den Dingen deshalb dasjenige als wahrhaft wirklich gilt, was sich quantitativ bestimmen läßt oder, mit DESCARTES Worten, was man intellektiv *clare et distincte*, nicht imaginativ *obscure et confuse* vorstellt. Aus diesen Vorbetrachtungen ergeben sich die Wahl und Wertung der *Methoden*, die unsere Aufgabe fördern können.

Von *Degeneration* im Sinne der Entartung des Abweichens von der Art und Eigenart (Genus), der rückschreitenden Umwandlung (regressiven Metamorphose), eines Zerfalls, Umgestaltung (ROKITANSKY), Rückbildung, mehr und mehr mit der Nebenbedeutung einer regressiven Ernährungsstörung, einer Abnahme der Leistungsfähigkeit, Minderwertigkeit, dann in Verknüpfung mit Schwund (degenerative Atrophie im Gegensatz zur reinen Atrophie) ist schon sehr lange die Rede¹. Jedenfalls hat VIRCHOW den Begriff schon übernommen. MORGAGNI (1761) nannte die Herzschiela *Vitium carnis cordis in tendineam naturam degenerantis*. Von regelwidriger Fetterzeugung kennt J. FR. MECKEL (1818) die örtliche als Fettgeschwulst, die allgemeine als übermäßige Fetttheit und, als die regelwidrigste Art der ungewöhnlichen Fettbildung, die Umwandlung der Substanz der Organe in Fett, vor allem der Muskeln, Leber und Nieren. Das Wort *Degeneration* finden wir bei ihm nicht, wie er sich überhaupt nach Kräften der deutschen Ausdrücke befleißigt. RICH. BRIGHT (1827) spricht von der krankhaften Beschaffen-

¹ Das klassische Latein kennt kein Substantivum „degeneratio“, dagegen ein Adjektivum „degener“: ausgeartet, unecht und ein Verbum: „degenero“: aus der Art schlagen, ausarten, entarten (z. B. *pater degeneratus*).

heit, dem krankhaften Zustand, auch von der Entartung der Nieren. Bereits ANDRAL widmet der fettigen Degeneration der Leber einen Abschnitt und sieht den krankhaften Zustand in einer übermäßigen Absonderung fettiger Stoffe, wozu er auch schon das Cholesterin rechnet. Natürlich arbeitet auch CRUVEILHIER mit dem Begriff der Degeneration. VIRCHOW greift auf PAGET zurück, der für die eigentlichen elementären Störungen die alte *Vorstellung der Degenerationen* festgehalten habe, während der Begriff der *Metamorphose* für sie insoweit anzuwenden sei, als es sich um sichtbare, gestaltliche, formelle oder eigentlich anatomische Störungen handle.

Als solche Elementarprozesse führt VIRCHOW auf: fettige Metamorphose (mit Atherom), erdige Metamorphose (Vererdung, Verkalkung, Verknöcherung), farbige Metamorphose (Pigmentdegeneration), Erweichung (Schmelzung, Kolloquation, Verflüssigung), Verdichtung (Verhärtung, Induration, Obsoleszenz, hornige Metamorphose), speckige und wachsartige Degeneration. Da finden wir bei VIRCHOW Ausdrücke wie „regressive Vorgänge, parenchymatöse Veränderungen, Elementarstörungen, degenerierender Charakter der parenchymatösen Entzündung, granulare Entartung der Niere, BRIGHTsche Nierendegeneration“. Doch genug der Stichproben für die Verwendung des Begriffs Degeneration.

Wie stehen wir denn heute zur *Degeneration*? — „Das Leben wird immer etwas Besonderes bleiben, wenn man auch bis ins kleinste Detail erkannt haben sollte, daß es mechanisch erregt und fortgeführt sei.“ — „Mögen die Erscheinungen des menschlichen Lebens so mechanisch vor sich gehen, wie nur immer denkbar, so wird dadurch niemals die Tatsache des lebenden menschlichen Individuums verlorengehen können.“ — „Was das Individuum im großen, das ist die Zelle im kleinen, sie ist der Herd, an den die Aktion der mechanischen Substanz gebunden ist. Aber innerhalb dieses Herdes ist es die mechanische Substanz, welche wirkt, und zwar nach chemischen und physikalischen Gesetzen wirkt. Um dabei die Erscheinungen des an sich cellularen Lebens zu begreifen, müssen wir die Zusammensetzung der Zellensubstanz, ihre mechanischen Eigenschaften, ihre Veränderungen bei der Funktion feststellen, und was den Gang der Forschung betrifft, so kann ja darüber gar kein Streit sein, daß die chemisch-physikalische Forschung die höhere, die anatomische oder morphologische die niedere ist.“ (VIRCHOW).

Darin liegt das Bekenntnis zu *Vitalismus* und *Mechanismus* in einer Person, die in diesen Betrachtungsweisen nicht Gegensätze, sondern Ergänzungen sieht, darin liegt auch das Programm unserer Aufgabe. Wir werden die Beteiligung der Zellen, die *physikalisch-chemischen* Vorgänge an den Degenerationen zu untersuchen haben. Besonders bietet die *Kolloidchemie* ihre Hilfe an und kommt uns mit biologischen Vorstellungen halbwegs entgegen, wenn sie von der Struktur der Kolloide, von Keimung, Wachstum, Schutz, Vergiftung, Koagulation, Gerinnung, Erstarrung, Ermüdung, Lähmung, Erholung, Gewöhnung, Anpassung, Ionenempfindlichkeit, Verwandtschaft, Kopulation, Regeneration, Selbstteilung, Kreuzung, von der Lebenskurve und individuellen Eigenschaften, vom Altern der Kolloide und vom Tode des Hydrosols spricht. Schon diese Sprache verrät die große Zukunft, die die Kolloidchemie für die Biologie noch haben wird.

Im Bereich der Degeneration herrscht die *Dissimulation*¹, der Abbau zu unspezifischen Produkten unter qualitativer Änderung der Substanzen, die Umwandlung der Stoffe in einen unbrauchbaren, ja schädlichen, sogar giftigen Zustand (CO₂, Harnstoff, Purinkörper, Aminosäuren, Amine, Acetonekörper). Darin liegt die Quelle weiterer Reaktionen, wie z. B. der Entzündung. Und darin

¹ Im Gegensatz zur Assimilation, der Einlagerung der Nahrungsstoffe und ihrer Abkömmlinge in die Zelle in der Form, welche der Eigenart der Organe entspricht, ein Vorgang, der mit Synthese zu größeren Molekülen einhergeht und dem Aufbau unter qualitativer Veränderung der Substanz dient. Es gab eine Zeit, wo man das Wesen des Lebens in einem stationären Gleichgewicht, einem Wechselspiel zwischen Assimilation und Dissimulation, einer Art von Selbstregulierung der Stoffe zu erkennen glaubte. (HERING.)

unterscheidet sich diese *degenerative Dissimilation* von der physiologischen, welche chemische Energie in mechanische Arbeit und Wärme umwandelt, also zwischen Nahrungszufuhr und Leistungsfähigkeit vermittelt.

Andererseits entzieht sich der Begriff der *Degeneration* einer scharfen Definition, er hält scharfer logischer und phänomenologischer Zergliederung nicht stand, er bezeichnet nicht eine naturwissenschaftliche Erscheinung, sondern ist ein Werturteil über einen Zustand, der aus einer Reihe von beobachteten Erscheinungen sich ergibt. Bei fettiger Degeneration ist nicht Fett das Wesen der Degeneration, sondern seine Anwesenheit Folge einer Zerstörung, das Ergebnis krankhafter Zelltätigkeit. Nicht alle Entartungen sind tödlich; es gibt Erholung, Heilung, Aufartung; aber jedes langsame Absterben der Zelle ist mit Erscheinungen verbunden, welche Entartungscharakter haben; viele Entartungen sind sozusagen nur Umwege zum Tode, Leidensstationen der Zelle; den Vorgang des langsamen Zelltodes, der mit fortflackernden vitalen Reaktionen verläuft, nennt man mit VIRCHOW Nekrobiose. Das Leben ist hier mit dem Tode verknüpft, vielfach nicht nur in zeitlicher Folge, sondern in einem Nebeneinander, in bereits verfallenen und verfallenden Zellelementen (ROESSLE). Die bisher geübte schematische Einordnung aller *pathologischen Ablagerungen* unter das Gebiet der Degeneration ist fallen zu lassen, vielmehr muß die Ablagerung verschiedenartiger fremdartiger Stoffe in Zellen, Grundsubstanz und Zwischengewebe sehr verschieden bewertet werden. In der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle handelt es sich um *Ablagerungs-, Speicherungs-, Ausscheidungs- und Durchtränkungsvorgänge*, die zweifellos zum mindesten in bestimmten Stadien wieder rückgängig werden können. Es ist also unrichtig, schlechthin zu sprechen von *Fettdegeneration, Kolloid-, Amyloid-, Glykogen- und Pigmentdegeneration* usw., sondern man kann hier nur von Fett-, Hyalin-, Amyloid- usw. *ablagerungen* sprechen, die hinsichtlich ihres Zustandekommens verschieden bewertet werden müssen. Nicht einmal dann, wenn man an den Zellen Erscheinungen *rückläufiger Vorgänge* oder sogar Zeichen des *Zerfalls* findet, ist man ohne weiteres berechtigt, diese Veränderungen mit der Ablagerung der fremden Stoffe in Zusammenhang zu bringen, sondern sie können ganz unabhängig voneinander verlaufen, mitunter wohl bedingt durch ein und dieselbe Schädlichkeit. Es geht nicht einmal an, hier unter allen Umständen von *passiven Vorgängen* zu sprechen, denn gerade bei den *Speicherungen, Aufsaugungen und Ausscheidungen* sind die Zellen recht aktiv (z. B. Fett-speicherung, Fettresorption, Fettausscheidung). In manchen Fällen mag es sich auch nur um eine Veränderung des kolloidalen Zustandes des Zwischengewebes und der Grundsubstanz handeln, besonders bei den Amyloidablagerungen, wo es sich um *Niederschlagsbildung und Durchtränkung* dieser Teile mit bestimmten Eiweißabbauprodukten zu handeln scheint. Gerade deshalb wird man der Frage der Heilung und Resorption des Amyloid durchaus nicht mehr so ablehnend gegenüberstehen dürfen wie VIRCHOW im Gegensatz zu FRERICHs und LITTEN (LUBARsCH).

Unter dieser Betrachtung bläßt der Begriff der Degeneration zu höchstens ganz allgemeiner Bedeutung ab, er kann gleichsam nur noch im Obertitel geführt werden, sobald man die Einzelfälle beobachtet, ist keiner vom Gesichtspunkt der Degeneration dem andern gleich. Aber trotz aller Schwierigkeiten, den Begriff Degeneration im einzelnen zu handhaben, können wir ihn doch nicht missen¹. Er ist uns der Ausdruck für alles, was den absteigenden Teil der Lebenskurve, das Wellental der zyklischen Periodizität des Lebens bezeichnet, er ist der Anzeiger des „Pathos“, der „Passio“, der Störung, die mit ihrer Ausgleichung zusammen die Krankheit ausmacht, das Merkmal des Katabiotischen, welches schon jeder Funktion auf dem Fuße wie ihr Schatten folgt, der Inbegriff der Entartung, d. h. des Abweichens von Art und Regel. Sie bezeichnet den Weg von der Reizung und Erregung, über Ermüdung und Erschöpfung zu Lähmung und Tod. Dem funktionellen Versagen entsprechen morphologische Veränderungen im Sinne der Degeneration, und wo wir ihren Nachweis noch schuldig sind, da hoffen wir auf die Beihilfe neuer Methoden. Wenn Erschöpfung die Folge des O-Mangels, also Erstickung ist, so hängt die Ermüdung unmittelbar mit ihr zusammen als eine Wirkung der Ermüdungsstoffe, Erzeugnisse des anoxydativen Zerfalles

¹ Wollen wir ihn dennoch abschaffen, so wäre er am zweckmäßigsten durch „Stoffwechselstörungen“ oder „Dystrophien“ zu ersetzen. Zerfall und Untergang von Geweben kann man als destruktive Vorgänge bezeichnen.

(Milch-, Valerian-, Bernstein-, Buttersäure.) Auf die Dauer führen sie eben zu Lähmung und Tod, und ihr sichtbarer Ausdruck sind die verschiedenen Abstufungen der Degeneration bis zur Nekrobiose und Nekrose.

Störungen des Eiweißstoffwechsels.

Mit größter Spannung verfolgen wir jeden Schritt, der uns in der Erkenntnis der Störungen des Eiweißstoffwechsels vorwärts führt. Hier sind wir leider noch weit zurück. Wenn wir den physikalischen und chemischen Charakter der histologischen Methoden besser kennen und Methoden besäßen, die uns erlaubten, zirkulierendes *Nahrungseiweiß* vom organisierten „lebenden“ *Körpereiwweiß* zu unterscheiden, oder in der Zelle die *Albumine*, *Globuline*, *Glykoproteine* und *Nachoproteine* zu erkennen, dann könnten wir in den wichtigsten Fragen des Stoffwechsels mitreden; oder gar, wenn es uns vergönnt wäre, den Abbau der Eiweißmoleküle durch Albumosen und Peptone zu den *Aminosäuren*, namentlich im intermediären Stoffwechsel mikrochemisch zu begleiten, da würde sich ein unermessliches Gebiet vor uns auftun. Vor dieser Zukunftshoffnung sind allerdings unsere Kenntnisse bescheiden. Zur Unterscheidung *verschiedener Eiweißarten* in der Zelle verdienen die Versuche von BERG¹ Beachtung. Neben Glykogen und Fetttropfen fand er große Tropfen, die mit dem Eiweißstoffwechsel zusammenhängen scheinen, die im Hunger unter Vakuolisierung schwinden, aber infolge von Caseinfütterung nach dem Fasten aufs neue auftreten. BERG hatte die Abhängigkeit des Eiweißstoffwechsels vom Säuren- und Basengehalt der Nahrung verfolgt und fand bei säurereicher Kost schädliche N- und Säureschlacken im Organismus zurückgehalten. Der Eiweißstoffwechsel stünde doch in enger Beziehung zum Mineralstoffwechsel. Demgegenüber fand freilich JANSEN², daß eine Zulage anorganischer Säure zu einer Milchkost den Harnstickstoff nicht steigert, sondern durch Säurereizung auf die Darmsekretion den Kotstickstoff vermehrt, woraus ein höherer N.-Umsatz hervorgeht.

Wichtig scheinen uns LOELES³ Untersuchungen über die primäre und sekundäre *Phenol-(Naphthol-) Reaktion* oder *Aldaminreaktion*. Bei primären phenolbindenden Substanzen tritt die Phenolreaktion sofort, bei den sekundären erst nach Vorbehandlung mit Formolauszügen verschiedener Schnecken (*Arion*, *Limax*) auf. Die primäre Zellreaktion gelingt an den α - und ϵ -Granula der Leukozyten, die sekundäre an Kernkörperchen, Granula der Eiweißzellen der Schnecken, an *Corpora amyacea*, an monobasophilen Granula der Gewebsmastzellen und an durch Autolyse entstehenden Strukturen. Für degenerative Veränderungen mochten wir den letzten Punkt hervorheben. Die Benennung dieser Substanzen als *Aldamine* (Aldehydaminbasen) entspringt der Annahme, daß die Bindung des Phenolchromogens an die basische N-Gruppe und die phenolbindende Substanz den Charakter von Aminen oder Aminobasen besitzen und daß die COH-Gruppe (Aldehyddämpfe) für die Reaktion wichtig sei. Diese Naphtholreaktion erweckt neue Ausblicke auf die Bildung von Keratin, Chitin (ein Glykosamin von tieferer Abbaustufe des Eiweiß als das Keratin), der Hornperlen im Carcinom, der Hornbildungen im Vogelmagen, ferner auf hyaline und amyloide Substanzen, Kolloide, Myeline, Russelkörper, *Corpora amyacea* des Gehirns, Kolloide der Zirbeldrüse, ALTMANSsche Granula in den Nieren. Wenn auch sicher nicht alles unter sich identisch ist, was die Naphtholreaktion gibt, so scheint die eingeschlagene Richtung doch für unsere Fragen verheißungsvoll. In diesem Bestreben, einzelne Eiweißkörper zu kennzeichnen, ist der Nachweis von BAHR und PICK⁴ zu begrüßen, die in den α -Granulationen der eosinophilen Zellen einen P-freien

¹ BERG, W.: Über spezifische, in der Leberzelle nach Eiweißfäulung auftretende Gebilde. *Anat. Anz.* **42** (1912).

² JANSEN, W. H.: Abhängigkeit des Eiweißstoffwechsels vom Säuren- und Basengehalt der Nahrung. *Z. klin. Med.* **88** (1919).

³ LOELE, W.: Zur sekundären Naphtholreaktion. *Zbl. Path.* **31** (1920) — Primäre und sekundäre Phenolreaktion. *Ebenda* **30** (1919) — Die Phenolreaktion (Aldaminreaktion) und ihre Bedeutung. Leipzig 1920.

⁴ BAHR u. PICK: Ermittlung der peptischen Eiweißspaltprodukte durch Substitution im cyclischen Kern des Eiweiß. *Arch. exper. Path.* **74** (1913).

Proteinkörper erkannt haben, der in Alkalien schwer löslich, gegen Fermente [Trypsin] resistent, nach Koagulation in Hitze, Alkohol, Formalin und Metallsalzen unlöslich ist und der in seiner acidophilen Färbbarkeit dem Elastin und Keratin nahesteht, der Fett, Glykogen, Eisen aufnehmen kann, dessen Zugehörigkeit zum Hämoglobin (WEIDENREICH) aber trotz gewisser Ähnlichkeit auf Grund verschiedener Farbenreaktionen und Löslichkeit abgelehnt wird.

Die trübe Schwellung.

Von den Störungen des Eiweißstoffwechsels steht die *trübe Schwellung*, *körnige Trübung* oder *körnige Degeneration* schon wegen ihrer nahen Beziehung zur parenchymatösen Entzündung im Vordergrund. Zahlreiche Fragen erheben sich über ihre Entstehung. Ist es ein progressiver oder regressiver Vorgang? Sind die Körnchen Produkte der Ausscheidung eines vorher gelösten Eiweißkörpers, das Erzeugnis einer tropfigen Entmischung, der Trennung des Kolloids von seinem Lösungsmittel oder hängen sie mit granulären Strukturelementen, mit Granula oder Mitochondrien zusammen? Sind sie sicher vitalen Ursprungs oder entstehen sie postmortal? Sind es am Ende heterogene Dinge, die gar nicht einheitlich gedeutet werden können? In der Tat kann man die trübe Schwellung nur am frischen, nicht am formalingehärteten Präparat beurteilen, weil Ameisensäure die Körnchen löst und durch die Koagulation eine neue Körnelung entsteht. Die echte trübe Schwellung kann ein progressiver Prozeß durch Aufnahme eiweißhaltiger Nährstoffe bei mangelhafter Assimilation sein, braucht kein regressiver Vorgang zu sein. Zwar kann der progressive in den regressiven Zustand umschlagen, aber man kann der Zelle nicht ansehen, ob sie sich erholen oder zugrunde gehen werde. Die Körnchen geben Eiweißreaktionen und lösen sich in Alkalien, quellen in Essigsäure und lösen sich dann, geben mit Zuckerlösung und nachfolgender SO_4H_2 rötliche Färbung, ferner Xanthoproteinreaktion und bräunen sich mit Jod, sind schwach lichtbrechend und lösen sich nicht in Alkohol und Äther wie Fett. Darum spricht man von *albuminöser Degeneration* oder *albuminös körniger Metamorphose*. Künstliche Vergiftung und Beobachtung lebenswarmer und überlebender Objekte sichern die Annahme ihrer vitalen Entstehung, obgleich andererseits durch Autolyse ein ähnliches Bild geschaffen wird. Darum sind wir bei menschlichen Leichen mißtrauisch und vorsichtig in der Deutung. Beziehungen der Körnchen zu vorgebildeten Strukturbestandteilen, von VIRCHOW¹, LUKJANOW² schon ins Auge gefaßt, sind neuerdings von SCHILLING³ erwogen worden. Nach einseitiger Unterbindung einer Nierenvene erkennt er die kompensatorische Hypertrophie der gesunden Niere zuerst an der trüben Schwellung, sie ist also der Ausdruck erhöhter funktioneller Anforderung des Organs. Dazu kommt die Wirkung der zurückgehaltenen harnfähigen Stoffe, mit denen das Blut überladen ist, die dem Einfluß der giftigen Stoffwechselprodukte bei Infektionen und Intoxikationen an die Seite zu stellen ist. Durch diese Wirkung wird die Färbbarkeit der ALTMANNschen Granula herabgesetzt, ihre Zahl vermindert, ihre Anordnung gelockert. Und in der Intergranularsubstanz tauchen Eiweißkörnchen auf. Sie sind also nicht identisch mit den ALTMANNschen Granula: denn jene erscheinen, wenn diese verschwinden. Doch sind die Granula ein feiner Indicator für Veränderungen des Protoplasmas. Im Randgebiet einer Ätzkeratitis fand MARX⁴ die Granula im Epithel unregelmäßig gestaltet, in Brocken und Schollen, mit Neutralrot und Methylenblau färbbar, und ähnliche Veränderungen

¹ VIRCHOW: Trübe Schwellung, Virchows Arch. 4 (1852); 149 (1897).

² LUKJANOW: Pathologie der Zelle. Leipzig 1891.

³ SCHILLING: Das Verhalten der Altmannschen Granula bei der trüben Schwellung. Virchows Arch. 135 (1894).

⁴ MARX, H.: Über vitale und supravitale Granulafärbung bei Ätzkeratitis. Virchows Arch. 175 (1904).

der Granula in den Hornhautzellen und der DESCOMETschen Membran. Bei Nephritis wiesen BURMEISTER¹ und PEISTER² Granula verschiedener Größe mit der Fibrinfärbung nach, deren Zahl und Größe mit dem Grade der Degeneration wuchsen. Beide haben die Vorstellung, daß diese Granula als freie Tropfen ins Lumen der Harnkanälchen austreten und zu Zylindern verschmelzen. PEISTER steht nicht an, diese pathologischen Granula mit den physiologischen in Beziehung zu setzen. Mehr und mehr lenkt sich die Aufmerksamkeit auf das Chondriom, jene funktionelle Struktur der Zelle, die seit Jahren Beachtung verlangt. So sah LANDSTEINER³ in Niere, Leber und Darm bei Infektionen und Vergiftungen einen Zerfall fädiger Bestandteile zu Körnern, und neben Zerfallskörnern traten blasse Kugeln auf als Bildungsmaterial für Hyalinzylinder. Dann sah GROSS⁴ bei toxischen Nephritiden mit vitaler Färbung zweierlei Veränderungen: Diffuse Blaufärbung der ganzen Zelle unter Schwund der Granula, als Kennzeichen des *Untergangs* und eine *reparable* großtropfige Degeneration, die das Material für die Zylinder liefert. Wir könnten noch eine Reihe von Arbeiten, zum Teil von Schülern von GROSS nennen, die mit anderen Versuchsanordnungen zu ähnlichen Zielen gelangen. Mittels der Methoden der Darstellung der Mitochondrien hat man auf ihre pathologischen Veränderungen geachtet. Nur ist die Deutung dessen, was als pathologisch zu gelten habe, schwierig und abhängig von der Vorstellung, die man vom Bau der Mitochondrien hat. So stempelt CIACCIO⁵ jede körnige Beschaffenheit schon zum *Entartungsbild*. In vielen Bildern supra- und postvitaler Färbung sieht er schon autolytische Entartung, wenn er auch zugibt, daß die ersten Phasen dieses Prozesses innerhalb der physiologischen Grenzen fallen und umkehrbar seien. Nun hat ANITSCHKOW⁶ unter Nachahmung der Versuche ALBRECHTS⁷ die Bedingungen für die tropfige Entmischung mittels hypertonischer Lösungen an Zellen niederer Wirbeltiere hergestellt und dabei gefunden, daß die protoplasmatischen Tropfen aus den präexistierenden Granula (bzw. Mitochondrien), also durch *tropfige Umwandlung der Granula* und nicht durch tropfige Entmischung zustande kommen. Er sieht in diesen Zuständen nur ein Stadium der Entwicklung destruktiver Vorgänge des Protoplasmas, die aber nicht immer destruktiven Charakter haben müßten, sondern auch progressiv und hypertrophisch sein könnten.

Für SCHMAUS und ALBRECHT⁸ war trübe Schwellung gleichbedeutend mit tropfiger Entmischung und als solche ein indirekter Beweis für die flüssige Beschaffenheit des Cytoplasmas. Die tropfige Entmischung war für ALBRECHT der Typus der hungernden Zelle, bedeutete einen physiologischen Zustand, eine *reversible zellige Umwandlung*, aber keine eigentliche Degeneration. Für diese Auffassung spricht ihm die trübe Schwellung der kompensatorisch arbeitenden Nieren nach Unterbindung der Vene oder Arterie oder des Ureters der anderen Niere. Das wäre der Ausdruck eines erhöhten Reizzustandes. Zu manchen trüben Schwellungen kommt Ödem und erhöhte Succulenz hinzu. So kommt ALBRECHT zur Unterscheidung einer trüben Schwellung *ohne Gerinnung* und einer solchen *mit Gerinnung*. Die erstere entspricht dem Zustand, den man mit verdünnter Sadzlösung der Alkalien erzeugen

¹ BURMEISTER, TH.: Beiträge zur Histogenese der akuten Nierenentzündungen. Virchow's Arch. **137** (1894).

² PEISTER, M.: Zur Granulabildung bei Nierenentzündung. Beitr. path. Anat., Suppl. **2** (1905).

³ LANDSTEINER, K.: Über trübe Schwellung. Beitr. path. Anat. **33** (1903).

⁴ GROSS, W.: Exper. Untersuchungen über den Zusammenhang zw. histolog. Veränderungen und Funktionsstörungen der Nieren. Beitr. path. Anat. **51** (1911) Dtsch. path. Ges. **1914**.

⁵ CIACCIO, C.: Zur Physiopathologie der Zelle (Entartungsbilder der Plastosomen. Zbl. Path. **24** (1913).

⁶ ANITSCHKOW, N.: Tropfige Entmischung. Dtsch. path. Ges. **1914** (ASCHOFF).

⁷ ALBRECHT, E.: Pathologie der Zelle. Dtsch. path. Ges. **5** (1903); **6** (1904) Frankf. Z. Path. **1** (1907).

⁸ SCHMAUS u. ALBRECHT: Pathologie der Zelle. Erg. Path. **11** (1895); **3** (1896).

kann, und ist somit *tropfige Entmischung*. Die zweite Form mit Gerinnung ist durch Fällung im Cytoplasma und Myelinbildung gekennzeichnet, zur Gerinnung des Zellinhaltes gesellt sich Karyorrhexis; sie bedeutet gegenüber der ersten mehr physiologischen eine richtige *degenerative* Zellschädigung, den Beginn einer *Zellnekrose*. M. H. FISCHER¹ erzeugt trübe Schwellung an Lebern und Nieren von Kaninchen durch Einlegen in destilliertes Wasser oder verdünnte Säuren. Die Entwicklung der *trüben Schwellung* wird durch den Zusatz verschiedener Salze verzögert oder beschleunigt. Die Schwellung wird wie das Ödem durch Säureproduktion erklärt, die das Gewebe zur Quellung bringt. Die Trübung geht parallel der Ausfällung von Proteinen (besonders Casein) durch Säuren. Die Granula entstehen und verschwinden bei vermehrtem Säurezusatz ganz so wie die Präcipitation und Wiederauflösung von Casein bei Erhöhung der Säurekonzentration. *Schwellung* und *Trübung* werden auseinander gehalten als *Quellung* und *Präcipitation*, wenn auch beide Folgen der Säurebildung im Gewebe sind.

Die Frage nach dem Zusammenhang der *Körnchen* und *Tröpfchen* der trüben Schwellung ist also nicht restlos und eindeutig beantwortet. Das liegt aber an dem *Bauplan* der Zelle, wie auch die Frage nach dem *Aggregatzustand* der Zelle sich überlebt hat. Das Plasma ist ein *heterogenes System*, ein Gemenge von Gallerten, nach L. RHUMBLER² ein *heteromorphes Spumoid*, das unter besonderen Verhältnissen lokale und temporäre Verfestigungen vornehmen und außerdem feste Abscheidungsprodukte irgendwelcher Art liefern kann, wobei die Morphologie natürlich geneigt ist, sich an diese Verfestigungen zu halten und sie für funktionelle Dienste in der Zelle in Anspruch zu nehmen. Die Konsequenz einer solchen Anschauung vom Bauplan der Zelle ist aber das Geständnis und die Einsicht, daß Stoffwechselvorgänge und Störungen *an allen Bestandteilen*, den flüssigen und gelatinösen und verfestigten, an Solen und Gelen, an Lösungen und Strukturen ablaufen werden, und daß an diesen Vorgängen *Hydratation* und *Gelatinierung*, *Sol- und Gelbildung*, *Präcipitation*, *Koagulation*, *tropfige Entmischung* und *Ausfällung*, *Quellung* und *Dispersitätsänderungen* ihren Anteil haben und daß die einzelnen Forscher je nach dem angewandten Verfahren bald dieses, bald jenes Phänomen aus dieser reichen Auswahl vor Augen gehabt haben werden. In dieser Richtung bewegen sich heute unsere Gedanken.

Auf Umwandlungen des kolloidchemischen Baues des Plasmas beruht wohl auch das *tropfige Hyalin* und die *hydropisch vakuoläre Zerklüftung*, die beide hauptsächlich in der Niere vorkommen, erstere in den Hauptstücken, besonders in den Übergangsabschnitten. Hyaline Tropfen ballen sich zusammen und bilden Zylinder. Die Frage, inwieweit zuvor bestehende Granula dabei beteiligt seien, ist auch hier noch offen. Die hyalinen Tropfen finden sich außer der Niere auch in Leber und Nebennieren neben hochgradig veränderten Kernen. Frei gewordene Hyalinkugeln stellen sich als RUSSISCHE Körperchen dar, die vielfach als Krebserreger gedeutet wurden. Auch die berühmten Vogelaugen sind Ergebnisse von Quellung hyaliner Masse und Verflüssigung.

Die *vakuoläre* oder *hydropische Entartung* ist oft mit tropfigem Hyalin verbunden, wiederum in der Niere, auffallend oft neben Darmleiden (Ruhr). Sie entsteht auch in explantierten Zellen, wenn der Nährboden versagt. Bläsige Entartung sah B. FISCHER bei Anwendung lipoidlöslicher Gifte. Hierher gehören auch die Vakuolen in den „Leprazellen“, überhaupt in Phagocyten.

Die schleimig-gallertige Degeneration.

Zusammenfassende Darstellungen.

ERNST, P.: Sphäroide und Sphärokrystalle in Krebs- und Riesenzellen. Beitr. path. Anat. **53** (1912). - MÜLLER, FR.: Beiträge zur Kenntnis des Mucins und einiger damit verbundener Eiweißstoffe. Z. Biol. **42** (1907).

Zu den Störungen des Eiweißstoffwechsels gehört auch die *schleimig-gallertige Degeneration*, denn die *Mucine*, die dabei auftreten und die Entartung kennzeich-

¹ FISCHER, M. H.: Trübe Schwellung. Biochem. Z. **27** (1910).

² RHUMBLER, L.: Zellmechanik. Erg. Anat. **7** (1898) = Erg. Physiol. **14** (1914).
Vgl. C. WEGELIN: Hyalin-tropfige Degenerat. Verh. dtsh. path. Ges. 1921.

nen, sind *Glykoproteide* mit einer Kohlehydratkomponente, von der es allerdings fraglich ist, ob sie vorgebildet sei, da sie erst durch Kochen mit Säuren abgespalten wird. So sind die Mucine möglicherweise einfache Proteine mit kohlehydratartigem Spaltungsprodukt, dessen Menge übrigens schwankt. Aus dieser Natur ergeben sich zwei Eigenschaften: ihr *kolloidalen Zustand* und die Beziehung zu den *Kohlehydraten*. Als kolloid bewährt sich Mucin dadurch, daß es nicht löslich, sondern nur quellbar ist in Wasser und durch Alkohol oder Essigsäure flockig oder fädig ausgefällt wird. Die Elementaranalyse ist durch einen geringen Gehalt an N bemerkenswert, indem auf 49—52 C, etwa 7 H, 28—37 O nur etwa 7—12 N kommen (statt 14—15 N in anderen Eiweißkörpern). Seine chemische Stellung ist dadurch gekennzeichnet, daß es als Baustein (Glucosamin, einen Übergang von den Kohlehydraten zu den Aminosäuren, enthält. Mucine sind in alkalischen Flüssigkeiten löslich. Sie färben sich besonders stark mit Hämatoxylin, kommen daher bei der VAN GIESONschen Färbung zur Darstellung, färben sich nach der WEIGERTSchen Fibrinmethode, nach Sublimathärtung im EHRLICH-BIONDISchen Dreifarbgemisch, in WEIGERTS Fuchselin, ferner infolge ihrer sauren Reaktion mit basischen Anilinfarben (Methylenblau, Bismarckbraun, Methylviolett, Safranin u. a.). Mit manchen Anilinfarben gibt Mucin eine Metachromasie mit roter Tönung, worauf die HOYERsche Thioninmethode und UNNAS Methode mit polychromen Methylenblau beruht. Die elektivsten Darstellungen ergeben spezielle Farbgemische von Hämatein oder Carmin mit Chloraluminium (Mucihämatein, Mucicarmin). Die Zubereitung der letzten beiden Farbgemische mit Chloraluminium spricht für einen kolloidalen Vorgang bei der Reaktion. Man kann epithelialen und bindegewebigen Schleim unterscheiden. Das physiologische Vorbild der epithelialen Form ist die *Becherzelle* der Schleimhäute. Die „*Siegelringzellen*“ des Gallertkrebses sind für uns die desorientierte, apolare und äquidimensionale, pathologische Abart der Becherzellen. Sind die Becherzellen von der Basis nach der Oberfläche orientiert und in ihrer Struktur und Architektur, ihrem ganzen Bauplan auf die Sekretion angelegt, also durchaus dimensional und polar gerichtet, so fällt das alles fort, wo weder Basis ist noch ein Lumen, welches das Sekret aufnehmen kann.

Die *Hypersekretion von Schleim* und *Desquamation* der Zelle beim Katarrh stellen wir uns so vor, daß im Reizzustand alle Reservezellen zur Schleimbildung herangezogen werden, so daß in jeder einzelnen Zelle das ganze Chondriom zur Funktion genötigt wird und damit auch der Vorrat der regenerativen Mitochondrien verbraucht wird, womit die Erholung abgeschnitten, die Erschöpfung der Zelle besiegelt ist. So wird die Zelle als unbrauchbares Glied, als wie ein *Caput mortuum* oder ein *Sequester* abgestoßen. Der Schleimbildung sind wahrscheinlich nicht nur die dafür bestimmten besonderen Drüsenzellen fähig, sondern unter Umständen alle möglichen Zellen. Je nach der Phase dieser Sekretion hat man das Auftreten einer mucigenen Vorstufe, dann des Mucins in den Mitochondrien, den feinsten Strukturelementen in der Zelle, die der Speicherung (Adsorption), Metathese und Synthese der zu verarbeitenden Stoffe zu dienen scheinen, beobachtet. Die übermäßig (krankhaft) gesteigerte *Sekretion* verbraucht den Mitochondrienapparat (das Chondriom) bis zur Erschöpfung der Zelle und läßt ihr keine Reserven mehr übrig, an denen sie sich regenerieren konnte. Sie geht als Opfer ihrer Überanstrengung zugrunde. Direkter kann das Mucin im *Bindegewebe* entstehen (z. B. im Schleimringkrebs), aber auch hier werden Zellen sich mit seiner Bildung abgeben, was auf eine sekretorische Tätigkeit auch der Bindegewebszellen hinweist. Hier ist das physiologische Vorbild die WHARTONsche Sulze des Nabelstrangs und die Mucinbildung in Gelenken, Schleimbeuteln, Sehnencheiden. Pathologische Schleimbildungen kennen wir im Knorpel (Verwandschaft mit Chondromucoid), im Fettgewebe, in gallertigen Geschwulsten aus den Binde-substanzen, wie sie uns als Myxom, Myxochondrom, Myxosarkom geläufig sind. Gewisse Mucine, die durch Essigsäure nicht gefällt werden und hauptsächlich in Ovarialcysten vorkommen, hat man als *Pseudomucine* abgetrennt.

Bei den schleimig-gallertigen Metamorphosen ist zunächst der *degenerative Charakter* des Vorganges nicht ersichtlich, sondern im Vordergrund steht das *Übermaß* der Ausscheidung und die massenhafte Ablagerung und Speicherung

des Ausscheidungsproduktes, wobei die Zellen sich nichts weniger als passiv verhalten, im Gegenteil sehr aktiv sich beteiligen. Aber das Übermaß der Leistung führt zu Überanstrengung, zu Erschöpfung, Lähmung und Tod der Zelle.

Die Verhornung.

Zusammenfassende Darstellungen.

ERNST, P.: Beziehungen des Keratohyalins zum Hyalin. Virchows Arch. **130** (1892) (Lit.) — Ein verhornender Plattenzellenkrebs des Bronchus: Metaplasie oder Aberration? Beitr. path. Anat. **20** (1895). — Studien über normale Verhornung mit Hilfe der Gramschen Methode. Arch. mikrosk. Anat. **47** (1896) — Studien über patholog. Verhornung mit Hilfe der Gramschen Methode. Beitr. path. Anat. **21** (1897). — GASSMANN, A.: Keratosen. Erg. Path. **10** (Erg.-Bd.) (1907). — UNNA, P.: Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894.

Auf Grund von Millons Reagens, der Xanthoproteinreaktion und seinen hydrolytischen Spaltungsprodukten, welche Aminosäuren sind, erweist sich auch das *Keratin*, das Produkt der *Verhornung*, als Eiweißkörper, und zwar gehört es zu jenen schwerlöslichen und schwer zu reinigenden Albuminoiden, die man unter Gerüstsubstanzen (*Skleroproteinen*) zusammenfaßt und zu denen man auch Kollagen, Elastin, Fibroin, Spongine, Konchiolin rechnet. Die Spaltungsprodukte sind Monoaminosäuren: Glykokoll, Alanin, Valin, Cystin, Serin, Asparaginsäure, Leucin, Glutaminsäure; die Diaminosäuren: Lysin und Arginin; die aromatischen isozyklischen Aminosäuren: Phenylalanin und Tyrosin; die heterozyklische: α -Prolin. Keratin enthält ferner Kieselsäure, Eisen und Schwefel. Beim Erhitzen mit Wasser bis 150° wird H_2S und Merkaptan frei, Bleikämme werden schwarz und umgekehrt die Haare durch sie. Das pathologische Vorkommen der Entartung liegt eben darin, daß das Horn nicht auf Epidermis, Nägel, Klauen, Hufe, Federn, Haare, Geweihe, Hörner, Schildpatt, Barten (des Wales), Horn (des Nashorns) beschränkt bleibt, sondern auch als Erzeugnis des mittleren und inneren Keimblattes (nicht nur des Hornblattes) auftritt. Also ein Auftreten im Sinne der Heterometrie, Heterotopie und Heterochronie ist der Stempel des Pathologischen. Im Übermaß und auf ungewöhnliche Art gebildetes Keratin ist das Kennzeichen der Keratosen, Parakeratosen und Keratome der Haut, der Schwielen, Hornwarzen, Ichthyosis und Psoriasis. Es begleitet oft überraschende Metaplasien der Nasenschleimhaut bei Ozaena, in der Urethra, im Nierenbecken, im Uterus und in der Gallenblase, im Bronchus, wo dann auch ganz gegen die Regel Hornkrebs entstehen. In einem noch unklaren, mehr indirekten Zusammenhang steht die Verhornung zum *Keratohyalin*, und nach der GRAMSCHEN Methode löst sich das Keratin bei gewissen Keratosen in allerfeinste *Keratingramula* auf (ERNST). Die Verhornung ist also eine nach Menge, Art, Ort und Zeit abweichende Hornbildung, aber der *degenerative Einschlag* tritt sehr stark zurück. Man müßte darin eher einen progressiven Vorgang erblicken. Der regressive Anteil gibt sich in Druckatrophie der Umgebung zu erkennen. Aber zunächst tritt der degenerative Einschlag zurück vor der Anhäufung, Aufspeicherung und Aufstapelung abnorm großer Hornmassen (s. Bd. 3, S. 24, Abschnitt: FEULGEN; Chemie der Eiweißkörper.)

Die amyloide Entartung.

Zusammenfassende Darstellungen.

DAVIDSOHN, C.: Amyloid und Hyalin. Erg. Path. **12** (1908). — KLEBS, E.: Die allg. Path. **2**. Jena: G. Fischer 1889. — LUBARSCH, O.: Amyloide Degeneration. Erg. Path. **2** (1895). — Hyaline und amyloide Degeneration. Ebenda **6** (1897). — NEUBERG, C.: Über Amyloid. Verh. dtsh. path. Ges. Berlin 1904. — SCHMIDT, M. B.: Über Amyloid. Ebenda. Berlin 1904.

Die Bedeutung des *Amyloids* in der Pathologie liegt darin, daß hier ein Stoff vorliegt, der seinesgleichen im Bereiche des Physiologischen nicht hat, während alle anderen Degenerationsprodukte, wie Fett, Schleim, Glykogen, Albumin, Horn, Kalk, Harnsäure, Pigmente, dem Physiologen wohl bekannt, dem Pathologen dagegen nur in ungebührlicher Menge (Heterometrie), am ungehörigen Ort (Heterotopie), zu unrichtiger Zeit (Heterochronie) erscheinen. Beim Amyloid schien die Formel VIRCHOWS zu versagen, daß die Pathologie nur die Physiologie mit Hindernissen, das kranke Leben nichts als das durch allerlei äußere und innere Einwirkungen gehemmte gesunde Leben sei, physiologisches und pathologisches Geschehen im Prinzip nicht verschieden seien. Die gründliche Kenntnis dieses eigenartigen Stoffes mußte daher eine fundamentale Aufgabe sein.

Ein geschichtlicher Überblick über die Erforschung des Amyloids wird uns die Fragestellung und das Problem am besten enthüllen. Man ist in den 30er Jahren des 19. Jahrhunderts auf den steifen durchscheinenden Stoff aufmerksam geworden und hat ihn bald mit Speck (ROKITANSKY), bald mit Wachs (englische Autoren) verglichen. Zuerst fand MECKEL, dann VIRCHOW (1853) mit Jodlösung eine charakteristische braunrote Färbung, die mit H_2SO_4 oder Chlorzink in Blauviolett umschlug. Mit der Einbürgerung der Anilinfarben in die histologische Technik (WEIGERT 1875) konnte die Reaktion des Amyloids auf Methylviolett (Jodgrün) nicht lange verborgen bleiben und wurde denn auch fast gleichzeitig 1875 von HESCHL¹, JÜRGENS² und CORNIL³ entdeckt. Die starke Lichtbrechung erreicht fast die des Fettes. Von den Farbenreaktionen gibt es verschiedene Abstufungen. Als atypische Reaktion färbt Jod allein schon Blau (amyloider Milztumor), dann kann VIRCHOWS klassische Reaktion versagen, indem H_2SO_4 keine Veränderung mehr bringt. Ferner tritt die Reaktion in einem und demselben Organ nicht überall gleich auf, ein Teil ist unempfindlich gegen Jod, während auf Methylviolett alles reagiert, was man auf verschiedenes Alter oder regressive Veränderung zu schieben versucht ist, da an Amyloid, das in die Bauchhöhle eines Tieres verpflanzt wurde, zuerst die Jodreaktion, später die Methylviolettreaktion versagte. Das Hohestadium des Amyloids scheint aber doch durch die Blaufärbung mit Jod und H_2SO_4 gekennzeichnet. Nach der Meinung KRAKOWS⁴ sollten beide Reaktionen oder wenigstens die Methylviolettprobe an der *Chondroitinschwefelsäure* haften und durch Abspaltung dieser Säure dem Stoff verlorengehen, unbeschadet dem optischen Verhalten, also ein achromatisches Amyloid (KLEBS) übrigbleiben, und man glaubte sich zu der Annahme berechtigt, daß Hyalin zwar morphologisch fertiges, aber chemisch noch unfertiges Amyloid, also eine Vorstufe des Amyloid darstelle, um so mehr, als RAEHLMANN⁵ bei Exzision von Trachomkörnern zuerst Hyalin, dann amyloide Veränderungen fand. Aber man betrachtet heute Hyalin nicht als notwendige Phase des Amyloids, die Formel: Amyloid ist Hyalin + Chondroitinschwefelsäure, ist aufgegeben, man faßt beide Stoffe mehr als koordiniert auf und sieht in ihnen eher verschiedene Produkte nicht nach der Dauer, sondern nach der Intensität der Wirkung.

Eine neue, sehr brauchbare Farbenreaktion ist neuerdings von BENSHOLD⁶ eingeführt worden, durch die auch die klinische Diagnostik eine nicht unbedeutende Bereicherung erfahren hat. Intravenös einverleibtes Kongorot verschwindet bei Amyloidose in ganz wesentlich rascherer Zeit aus dem Blut als bei normalen Individuen, wobei sich gleichzeitig die Amyloidsubstanz intravital durch die Aufnahme des Kongorots rot färbt. (Ein gleich rascher Farbstoffschwund ist nur noch bei tubulären Nierenkranken auch ohne Amyloid zu finden.) Auch in der histologischen Technik ist das Kongorot sehr gut verwendbar, zumal es das Amyloid elektiv rot färbt, selbst wenn auch die anderen Reaktionen versagen. Für seine Spezifität gelten die gleichen Einschränkungen wie auch für die anderen Amyloidreaktionen.

Die Farbenreaktion führt uns auf die chemische Seite. Die Jodreaktion erweckte Erinnerungen an ähnliches Verhalten der Cellulose und Starke, und so wurde der Stoff von MECKEL dem Cholesterin, von VIRCHOW der Starke (Amyloid), von anderen der Cellulose angegliedert, was zur Vorstellung einer Verholzung der Gewebe führte. Hier in Heidelberg hat dann 1859 FRIEDREICH eine Elementaranalyse durch KÉKULÉ⁷ an einem durch Aus-

¹ HESCHL: Wien. med. Wschr. 1875, Nr 32; 1896, Nr 2.

² JÜRGENS, R.: Virchows Arch. 65 (1875).

³ CORNIL: Arch. phys. norm. et path. 1875 — J. Anat. et Phys. 14.

⁴ KRAKOW, P. N.: Chondroitinschwefelsäure im Amyloid. Arch. exper. Path. 40 (1897).

⁵ RAEHLMANN: Arch. Augenheilk. 10 — Virchows Arch. 87 (1882).

⁶ BENSHOLD: Dtsch. Arch. klin. Med. 142 (1922) — Münch. med. Wschr. 1922, 1537.

⁷ FRIEDREICH u. KÉKULÉ: Heidelberger Jb. 1858 — Virchows Arch. 16 (1859).

waschen des Blutfarbstoffes und vom Fett durch Alkohol und Äther gereinigtes und getrocknetes Amyloid veranlaßt, die 15% N nachwies, also den Stoff mit Wahrscheinlichkeit den *Eiweißkörpern* einverleibt und ihn aus der Gruppe der *Kohlehydrate* verbannte. Den Verdacht, daß dem Amyloid noch Organeisweiß anhaftete, daß also das Ausgangsmaterial nicht rein gewesen sei, konnte KÜHNE mit RUDNEFF¹ 1865 dadurch entkräften, daß sie das Material der Verdauung in saurer Pepsin- und alkalischer Trypsinlösung unterwarfen, der das Amyloid Widerstand leistete, das durch Lösung in NH_3 und Fällung mit Säuren weiter gereinigt wurde. Auch nach dieser Prozedur fanden sich 15% N. Immerhin verriet der P-Gehalt noch die Anwesenheit von Nucleinen. 1873 zeigte MODRZEJEWSKY² in NENCKIS Laboratorium die Löslichkeit des Amyloids in Barytwasser und trennte dadurch das Amyloid von Proteinen. Dasselbe Verfahren benutzte KRAWKOW 1898 in SCHMIEDEBERGS Laboratorium und erhielt ein in Alkalien leicht, in Säuren schwer lösliches Pulver, das gegen Pepsin resistent war. Die Analyse ergab C 49, H 7, N 14, S 2,8%. Inzwischen hatte 1889 C. TH. MOERNER³ im Chondromucoid des hyalinen, elastischen und Bindegewebsknorpels die *Chondroitinschwefelsäure* gefunden, die 1894 ODDI⁴ im Amyloid wiederzuerkennen glaubte, und KRAWKOW als Trägerin der Methylviolettreaction, nicht aber der Jodschwefelsäurereaction ansprach. Soweit war der Boden gesichert, das Amyloid, freilich zusammen mit oft recht heterogenen Stoffen, nämlich Kollagen, Keratin, Elastin, Spongin, Konchiolin, also zumeist Gerüstsubstanzen, der Gruppe der Albuminoide einzureihen, deren schwere Verdaulichkeit, Festigkeit und Unlöslichkeit in Wasser und Salzlösungen, in verdünnten Säuren und Alkalien ihrer Reinigung die größten Schwierigkeiten bereitet. Und wenn auch Amyloid nur unter pathologischen Verhältnissen im Körper auftaucht, so schien die Chondroitinschwefelsäure doch eine Brücke zu bekannten Körpern der physiologischen Chemie zu schlagen, womit ein Anschluß dieser bisher so isolierten Substanz an normale Vorkommnisse gefunden wäre im Sinne des geforderten physiologischen Korrelats. Mit Befriedigung hat man sich eine Zeitlang dieser Auffassung hingegeben, bis neue Zweifel an ihrer Berechtigung aufstiegen. Nach HANSSEN⁵ (1908) enthält das Amyloid den Schwefel nicht in Form von Schwefelsäure, also auch nicht von Chondroitinschwefelsäure, aber besonderen Eindruck erweckten A. KOSSEL und MAYEDA⁶ (1909) mit dem Bekenntnis, daß sie das Amyloidprotein frei von Chondroitinschwefelsäure gefunden hätten, diese gepaarte Säure sonach keine notwendige Komponente wäre. Wenn auch nach diesen Analysen nicht mehr daran zu zweifeln ist, daß die Chondroitinschwefelsäure keine Verbindung mit dem Amyloidprotein eingeht, so ist jedoch zu beachten, daß HANSSEN in amyloid veränderten Organen immer eine beträchtliche Vermehrung von Sulfatschwefel nachweisen konnte. Es ist demnach anzunehmen, daß die gleichen Bedingungen, die eine Ablagerung von Amyloid in den Organen herbeiführen, auch eine Anreicherung von Sulfatschwefel zur Folge haben. Unter den Spaltungsprodukten des Amyloidprotein fehlte Histidin, Arginin und Lysin waren gering vertreten als im Histon.

Nach einer anderen Richtung suchte LEUPOLD⁷ 1918 die Rolle der *Schwefelsäure* zu fassen, indem er dem erkrankten Gewebe die Fähigkeit absprach, die vermehrten gepaarten Schwefelsäuren zu entfernen, so daß diese nun gewisse Eiweißkörper zur Fällung bringen sollten. Das Amyloid ist ein Komplex verschiedener, dem Amyloidprotein zugehöriger Gruppen, welche die einzelnen mikrochemischen Reaktionen bedingen. Die Eiweißgrundsubstanz des Amyloid verhält sich den Amyloidreaktionen gegenüber ablehnend. Die die Methylviolettreaction bedingende Gruppe ist dieser Eiweißgrundsubstanz innig beigemengt und nur durch Alkalien zu entfernen. Die Jod- und Jodschwefelsäurereaction gehören Gruppen an, die einander verwandt sind. Jedoch ist die Jodschwefelsäurereaction eine selbständige mikrochemische Reaktion und nicht bloß eine Steigerung der Jodreaction. Amyloid ist ein Emulsionskolloid im Gelzustand, nach Oxydation mit Kaliumpermanganat in NH_3 , NaOH, Barytwasser löslich. Bei seiner Entstehung spielt die Anwesenheit von gepaarten Schwefelsäuren in den Organen eine Rolle. Vermehrte Mengen derselben bewirken die Entstehung eines auf J rea-

¹ KÜHNE u. RUDNEFF: Virchows Arch. **33** (1865).

² MODRZEJEWSKY: Arch. exper. Path. **1** (1873).

³ MOERNER, C. TH.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **1** (1889).

⁴ ODDI, R.: Chondroitinschwefelsäure im Amyloid. Arch. exper. Path. **33** (1893).

⁵ HANSSEN: Schwefelgehalt des Amyloid. Biochem. Z. **13** (1908).

⁶ KOSSEL, A. u. MAYEDA: Spaltungsprodukte des Amyloidproteins. Hoppe-Seylers Z. **58** (1909).

⁷ LEUPOLD, E.: Mikrochemie und Genese des Amyloids. Beitr. path. Anat. **64** (1918).

gierenden Amyloids. Auch die Methylviolettreaktion ist an die Anwesenheit gepaarter Schwefelsäuren gebunden, bedarf aber zur Entstehung noch eines Reduktionsvorganges am Amyloidprotein. Unter gewissen Bedingungen, wie der chronischen Eiterung, würde im Blut ein Eiweißkörper gebildet, der im Blut Bildung von Abbauf fermenten veranlaßt und der durch Schwefelsäure gefällt wird. Hatte man früher die Entstehung des Amyloids auf einen Fermentationsgerinnungsprozeß bezogen, der die flüssigen Bestandteile in Gewebsspalten, Saftbahnen, Lymphgefäßen als feste Substanz ausfällt mit der Fähigkeit, in statu nascendi Chondroitinschwefelsäure zu binden, wobei der fragliche Eiweißkörper aus dem Blut stammen und in die Gewebslücken transsudiert sein möchte, so verlangt nun die LEOPOLDSchen Formel 2 Faktoren: einen präformierten Eiweißkörper aus dem Blut und gepaarte Schwefelsäuren, die dem Unvermögen des erkrankten Gewebes, die vermehrte Schwefelsäure zu entfernen, zur Last gelegt werden. Daß bei der Bildung des Eiweißkörpers selbst fermentative Prozesse eine Rolle spielen, hält LEUPOLD für sehr gut denkbar.

Mit dieser Anschauung stimmt auch die *Morphologie* überein, nach der Amyloid im mesenchymalen Anteil der Gewebe sich ablagert, an der Außenfläche der Capillaren und kleinen Arterien, am Reticulum von Milz und Lymphknoten, unter dem Endothel der Intima an Arterien und Venen, im subepithelialen Bindegewebe der Gallengänge und Nierenkelehe, zwischen glatten Muskelfasern (Myometrium, Darm, Speiseröhre, Muscularis mucosae), als lymphatische Netze und Perlschnurfiguren in Herzkappen und Sehnenfäden. Also stammt das Amyloid nicht aus Zellen, entsteht nicht auf Kosten ihres Protoplasmas, ist nicht Erzeugnis *degenerativer Transformation* der Gewebe und Organe, sondern vielmehr ein Produkt der *Erstarrung* der die Spalten und Lücken durchdringenden Flüssigkeiten, eine *Abscheidung*, *Ablagerung* oder *Infiltration*. Es ist nicht aus einem primären Entstehungsort etwa metastatisch verschleppt oder von einem Organ aus dem Kreislauf gespendet. Wenn ausnahmsweise Amyloid in Zellen gefunden wird, so ist es von ihnen aufgenommen, oder unterernährte Zellen werden von Amyloid imbibiert, wie etwa an der Grenze des Milzinfarktes.

Sehr verschieden wird die *Löslichkeit* des Amyloid in Pepsinsalzsäure beurteilt. KÜHNE und RUDNER hatten ja in der Unlöslichkeit das Mittel gefunden, Amyloid vom Organeisweiß zu reinigen, dieser Ansicht haben KRAWKOW und HANSEN beigepröflichtet, während die von KOSTJURIN¹, LUDWIG² und TSCHERMAK³ dargestellten Präparate in Pepsinsalzsäure löslich waren und ebenfalls das Produkt von A. KOSSEL und MAYEDA. Es bleibt nur die Annahme, daß die Amyloidose Produkte verschiedener Widerstandsfähigkeit gegen Pepsin schafft. An einen chemisch einheitlichen Körper glaubt ohnehin niemand mehr.

Nach dem Grundsatz, die *Bausteine* der Eiweißkörper in ihren Spaltungsprodukten aufzusuchen, hat man als Produkte hydrolytischer Spaltung im Amyloid: Glykokoll, Leucin, Tyrosin, Glutaminsäure, α -Pyrrolidincarbonsäure, Arginin, Lysin gefunden (Tabellen bei NEUBERG) und ihre Mengen mit denen des Elastin und des Thymushiston verglichen, welch letzterem es am nächsten soll. Man hat die Bausteine des Eiweißes in die drei Arten der Monamino-, der Diaminosäuren und der Amide gesondert und hat auch bei der Analyse kleine Differenzen der elementaren Zusammensetzung gefunden (im Durchschnitt etwa C 50, H 7, N 14, S 2,6), wobei der S-Gehalt am meisten schwankte, der neben Sulfatschwefel auch aus nicht oxydiertem Schwefel stammt (NEUBERG). Die Eiweißnatur des Amyloids wird von den verschiedenen Forschern verschieden beurteilt. Eine ganz neuerdings ausgeführte Analyse von EPPINGER⁴ an einen tumorförmigen Amyloid der Leber führte zu ähnlichen Ergebnissen, wie sie NEUBERG erhalten hatte. Beide betonen die basische Beschaffenheit des Amyloids. SCHMIEDEBERG⁵ dagegen schreibt dem Amyloid den Charakter einer Säure zu. MAYEDA wies im KOSSELSchen Laboratorium im Gegensatz zu EPPINGER und NEUBERG Histidin als Spaltungsprodukt nach, konnte aber eine Beziehung zu den Histonen, die besonders von NEUBERG betont wurde, nicht feststellen. Besonders bemerkenswert und für die Frage der Natur und der Bildung des Eiweißkörpers Amyloid wichtig ist die Feststellung von SCHMIEDEBERG, daß die Analysen für das Amyloid die gleiche elementare Zusammensetzung ergeben wie für das Serumalbumin und die Serumglobuline.

¹ KOSTJURIN: Untersuchungen über Amyloid. Wien. med. Jb. **82** (1886).

² LUDWIG: Untersuchungen über Amyloid. Wien. med. Jb. **82** (1886).

³ TSCHERMAK: Hoppe-Seylers Z. **20** (1894).

⁴ EPPINGER: Biochem. Z. **127**, 107 (1922).

⁵ SCHMIEDEBERG: Arch. exper. Path. **87**, 1 (1920).

Ein bedeutender Fortschritt war die experimentelle Erzeugung des Amyloids (A. CZERNY¹, LUBARSCH², NOWACK³). Erst nahm man im Gedanken an chronische Eiterungen Terpentinjektionen vor, dann unter dem Eindruck des toxischen Einflusses Bakteriengifte (Staphyloc. pyog., Kolibacillen, pyocyaneus, prodigiosus und Fäulnisbakterien, z. B. faulende Fleischbrühe). Stichproben ergaben nach 11 Wochen noch kein Amyloid in der Milz, 5 Wochen später ausgebreitete Degeneration, möglicherweise im Zusammenhang mit beginnender Immunität. Dabei erinnert man sich COHNHEIMS Fall, wobei zur Bildung des Amyloids beim Menschen mindestens 3 Monate verstrichen waren. Lokales Amyloid in Schollen mit Jodschwefelsäure — freilich ohne Methylviolettreaktion hat FRISCH durch Milzbrandverimpfung auf die Cornea hervorgebracht. Davon fallen bedeutende Streiflichter auf Vorkommnisse lokalen Amyloids, wie sie BIRCH-HIRSCHFELD an den Mesenterialdrüsen nach Typhus, BILLROTH in der Axillardrüse bei Schultercaries, HUETER am Darm, der Schultermuskulatur und am Schultergelenk gesehen haben und wie sie hinüberleiten zum *lokalen Amyloid* des Knorpels, der elastischen Substanzen und weiterhin zu den lokalen Amyloidtumoren der Atmungswege von der Zunge und Nase an bis zur Lunge hinunter, ferner des Augenhilfes, der Schilddrüse, Harnblase, in Mischgeschwülsten der Parotis. Doch wissen wir über diese letzteren Dinge wenig Befriedigendes.

Die neueste Phase der Amyloidforschung brachte einen starken Frontwechsel mit der Blickrichtung auf den *Eiweißabbau* und die Beziehungen zwischen *Resorption* und Amyloidablagerung. Es gelang KUCZYNSKI⁴ durch Fütterung mit Käsebrod, Ei und Milch, alimentär enterale Amyloidose zu erzeugen mit positiver Jod- und Jodschwefelsäurereaktion und mit Metachromasie. Sehr bemerkenswert ist die Form der Ablagerung. In der Leber zwischen Capillarwand und Leberzellen kamm- und wirbelartig zusammengesetzte Nadeln, im Darm büstenartige Ablagerung an Bindegewebsbalken, Wirbel nadelförmiger Krystalle oder Palissaden und Nadeln, die dem Balken aufsitzen, auch kammartig sich ansetzende Nadeln von Amyloidkrystallen, an den Glomeruli büstenförmige Figuren. Auch die parenterale Einführung blutfremder, abbaubedürftiger Eiweißkörper, wie Nutrose (Caseinogennatrium) in 5proz. Lösung intramuskulär eingespritzt, hatte denselben Erfolg mit Erzeugung drüsenartiger Zusammenlagerung nadelförmiger Krystalle, ja die Nutroseversuche hatten bei allen (3 bzw. 5) Versuchstieren binnen 30 Tagen ausgeprägtes Amyloid zur Folge. Feine Nadelchen sind den Bindegewebsfibrillen palissadenartig aufgelagert, aus Fächerstellungen werden Drusen. Es erhebt sich die Frage, ob an verschiedenen Orten die Ablagerung verschiedene Formen annimmt, bald krystallinisch, bald amorph, oder ob das Amyloid durch Altern aus dem krystallinischen Zustand in den Gelzustand umgewandelt wird. Die krystallinische Struktur des Amyloid hat offenbar M. B. SCHMIDT 1904 schon gesehen und abgebildet, wenn er von ausgefranzten Grenzsäumen spricht. Im gleichen Jahre beschrieben TSCHISTOWITSCH und AKIMOW-PERETZ⁵ in einem amyloiden Tumor der Retroperitonealdrüsen die gleichen Krystalle. Krystallinische Albuminoide sind bekannt und widersprechen nicht ihrer kolloiden Natur. Wie alle Albuminoide ist natürlich das Amyloid ein ausgesprochenes Kolloid und dabei doch krystallinisch wie Eieralbumin, Pflanzenalbumine

¹ CZERNY, A.: Zur Kenntnis der glykogenen und amyloiden Entartung. Arch. exper. Path. **31** (1893) — Zbl. Path. **7** (1896).

² LUBARSCH, O.: Zur Frage der exp. Erzeugung von Amyloid. Virchows Arch. **150** (1897).

³ NOWACK: Exp. Untersuchungen über die Ätiologie der Amyloidosis. Virchows Arch. **152** (1898).

⁴ KUCZYNSKI, M.: Untersuchungen über celluläre Vorgänge im Gefolge des Verdauungsprozesses. Virchows Arch. **239** (1922).

⁵ TSCHISTOWITSCH u. AKIMOW-PERETZ: Virchows Arch. **176**, 313 (1904).

(Aleuronkörner) und Reservestoffe in Pflanzenzellen. Pferdealbumin, Hämoglobin und Methämoglobin, wie übrigens auch die öl- und fettsauren Alkalien kolloide Eigenschaft mit Krystallisationsvermögen vereinigen. Andererseits ist es ein ausgesprochenes Gel, d. h. eine Ausscheidung in ungeformter Masse, und zwar gehört es wohl zu den hydrophilen quellungs-fähigen Kolloiden. Den Amyloidkrystallen ähnlichen, haar- und nadelförmigen Krystallen, „Trichiten“, schreibt A. MEYER in Pflanzenzellen eine Bedeutung am Aufbau der Stärkekörner sowie der pflanzlichen und tierischen Zwischensubstanzen und Stützgebilde zu. Nur spielt sich die Bildung der Amyloidkrystalle außerhalb der Zelle ab. Wer geneigt ist, das Fibrin nicht nur den Krystallen zu vergleichen, was schon ältere Forscher getan haben, sondern für nadelförmige Krystalle zu erklären, dem wird die Verwandtschaft mit Amyloid nicht entgehen. Dabei handelt es sich bei beiden um fermentative Produkte. Es muß erst weitere Forschung die Frage klären, inwieweit die Schlußfolgerungen von KUCZYNSKI richtig sind. Seine Versuche sind mehrfach nachgeprüft und bestätigt worden (STRASSER, KARZAG, PAUNZ und NEMETH). Jedoch konnten ASCHOFF und USCHINO¹ ebensowenig wie LETTERER² in 100% Amyloid erzeugen. Die Zahl der Versuchstiere, bei denen KUCZYNSKI in 10% Amyloid erhielt, beträgt nur 5, natürlich eine viel zu geringe Menge. USCHINO (ASCHOFF) erhielten nur in 35% der Versuche Amyloid. Ähnlich ist auch das Ergebnis der LETTERERschen Versuche. Auch ist der Hinweis von USCHINO beachtenswert, daß bei den Injektionsversuchen mit Casein usw. die Injektionsstellen niemals steril bleiben, so daß eine Mitwirkung von Bakterien an der Amyloidbildung nicht ganz auszuschließen ist.

Besonders wichtig für die Frage der Entstehung des Amyloids erscheint seine Erzeugung durch Einspritzung anorganischer Stoffe, nämlich von kolloidalem Schwefel und dem in der periodischen Reihe benachbarten Selen (LETTERER). Daraus kann man wohl so viel schließen, daß eine Überschwemmung des Körpers mit „abbaubedürftigem“ Eiweiß allein nicht zur Entstehung von Amyloid genügt.

Die Bedeutung des vermehrten Eiweißumsatzes für die Entstehung von Amyloid wies kürzlich DOMACK³ nach. Er konnte in infektiösen und septischen Milzen von Menschen eine beträchtliche Erhöhung des Rest-N nachweisen. In gleicher Weise zeigten auch die Milzen infizierter Mäuse vermehrten Rest-N-Gehalt. War es bei den Tieren zu Amyloidablagerung gekommen, dann konnte DOMACK auch eine erhebliche Zunahme des Stickstoffes von nicht löslichen Eiweißsubstanzen feststellen. Die Eiweißüberschwemmung des Körpers kann aber nach DOMACK nicht die alleinige Ursache der Amyloidentstehung sein, denn er konnte sowohl in menschlichen Organen als auch bei seinen Versuchstieren erhöhte N-Werte finden, ohne daß es in jedem Falle zu Amyloidablagerung gekommen war. Er halt die Amyloidbildung für einen Fällungsvorgang. Dafür spricht nach DOMACK die homogene Beschaffenheit, die Schnelligkeit seines Auftretens sowie das Gebundensein des beginnenden Amyloids an die unmittelbare Umgebung tätiger Endothelzellen. Er machte nämlich die überraschende Beobachtung, daß Amyloid bei sensibilisierten Mäusen innerhalb ganz kurzer Zeit – bei einer Maus schon 2 Minuten nach der Einspritzung von Kokken – entstehen kann. Für die Ausfällung selbst macht er ein Versagen von Eiweiß abbauenden Zellen verantwortlich die entweder infolge Überangebots von Eiweiß oder einer Schädigung ihrer Eiweiß spaltenden Funktion nicht mehr befähigt seien, die Eiweißkörper bis zu den leicht löslichen Aminosäuren abzubauen. Außerdem dürfte wohl Fermenten,

¹ USCHINO: Verh. dtsch. path. Ges. (20. Tag.) (1925).

² LETTERER: Verh. dtsch. path. Ges. (20. Tag.) (1925) – Beitr. path. Anat. 75 (1926).

³ DOMACK: Virchows Arch. 253, 594 (1924).

der Chondroitinschwefelsäure und vielleicht auch der Wasserstoffionenkonzentration eine Bedeutung bei der Amyloidentstehung zukommen.

Diese Versuche sprechen nicht ohne weiteres gegen die Bedeutung einer infektiösen Entstehung und rätselhafter als je erscheinen uns die *heterogenen Bedingungen* der Amyloidentstehung. Oder sind es verschiedene Eiweißstoffe, die unter bestimmten geweblichen Bedingungen gleichartige (wenn auch nicht identische) Krystalle erzeugen? Oder ist die Amyloidose eine Albuminkrankheit, eine Gesundheitsstörung durch enterale und parenterale Einführung *körperfremder Proteine* (wozu ja auch Bakterienproteine gehören könnten), eine Störung im *intermediären Eiweißstoffwechsel*? Zu den Grundlagen unserer Kenntnisse vom Amyloid, der Eiweißnatur des Grundstockes, der typischen örtlichen Lagerung in bestimmten Organen ist jetzt noch die Erkenntnis einer *primären krystallinischen Ablagerung* gekommen. Das Amyloid wäre eine besondere Form krystallinischer Ausscheidung *abgebauter Eiweißstoffe* jenseits der Gefäßwand. Hier mögen Koagulasen des Gewebes und der Gefäßwandschichten tätig sein. Der Vielheit der Ursachen tierischer und menschlicher Amyloidose steht jetzt gegenüber die relative Sicherheit des Erfolges parenteraler Eiweißresorption, die möglicherweise allen amyloidogenen Ursachen zugrunde liegt, woraus sich ergäbe, daß Amyloid Folge abnormer Bewältigung *körperfremder* und *überschüssiger Eiweißstoffe* von verschiedener Herkunft durch krystallinische paravasculäre Ablagerung wäre. Der Fortschritt liegt auf der Hand. Es eröffnet sich ein umfassendes Programm, das mit der Durchforschung verschiedener Proteine auf ihre Amyloiderzeugung zu beginnen hätte. Ob Fermenten und gepaarter Schwefelsäure bei diesem Vorgang doch wieder eine Rolle zukäme, wird sich zeigen.

Es haben nun ganz kürzlich experimentelle Studien von LETTERER¹ ergeben, daß alle parenteral verabreichten Eiweißkörper, einschließlich der von KUCZYNSKI als nicht amyloidogen bezeichneten Peptone, befähigt sind, Amyloid hervorzurufen. Da aber nicht nur das Eiweiß alleinige Ursache des experimentellen Amyloids ist, sondern, wie LETTERER zeigen konnte, auch mit parenteraler Schwefel- und Selengabe ohne jedes Eiweiß Amyloid erzeugt werden kann, führt LETTERER die Entstehung von Amyloid ganz allgemein auf den parenteralen Reiz zurück, der durch alle diese angewandten „Reizkörper“ gesetzt wird und neben einem für die Amyloidose belanglosen Abbau von Körperprotein bis zu niedermolekularen Körpern (erhöhte N-Ausscheidung) auch zur Abgabe von Globulinen aus der Zelle und zu Hyperglobulinämie führt. Jede Reizkörpergabe bedingt als omniscellulärer Reiz (WEICHARDT) Globulinabgabe bzw. -vermehrung im Blute (BERGER). Dasselbe gilt auch für alle oben genannten scheinbar heterogenen Ursachen der Amyloidose. LETTERER konnte zeigen, daß es dann nicht zu Amyloidose kam, wenn die Hyperglobulinämie eintrat, daß dagegen Amyloid auftrat, wenn trotz gleicher Behandlung der Tiere mit Casein die Hyperglobulinämie ausblieb. Chemische Verwandtschaft zwischen Globulinen und Amyloid konnte ebenfalls auf Grund der SCHMIEDEBERG'schen Analysen und des Nachweises einer wohl auch für die typischen Amyloidreaktionen verantwortlichen N-haltigen Kohlehydratgruppe (Hyaloidin) aufgezeigt werden. Wenn also die Hyperglobulinose, d. h. die vermehrte Globulinabgabe aus der Zelle (LETTERER) die primäre Bedingung für die Amyloidose und als solche äußerst häufig zu finden ist, so fehlt für die Abscheidung des Globulins als Amyloid jenseits der Gefäßwand auf dem Weg von der Zelle zu den Körpersäften noch eine sicher erkannte weitere Bedingung, die vielleicht als eine Wirkung von Fermenten oder gepaarten Schwefelsäuren oder auch als Autopräcipitation anzusprechen ist. Es ist für die Entstehungsbedingungen des

¹ LETTERER: Beitr. path. Anat. 75 (1926).

Amyloids wichtig, daß auch LETTERER die akute Entstehungsmöglichkeit der Amyloidose, die DOMAGK bei intravenöser Kokkeninjektion gefunden hatte, auf andere Weise bestätigen konnte, ohne aber der DOMAGKschen Anschauung einer hierbei prävalierenden Rolle der reticuloendothelialen Zellen und ihrer Funktionen beizupflichten.

Einen infektiösen Ursprung des Amyloids mit einer bestimmten Bakterienart behauptet FRANK¹, der in 4 Fällen einen Kapselbacillus, ähnlich dem FRIEDLÄNDERSCHEN, züchtete und mit dessen Aufschwemmungen bei weißen Mäusen Amyloidose wieder erzeugen konnte. Es wird angenommen, daß die Infektion meist sekundär von Zerfallshöhlen in den Luftwegen geschieht, und daß die Metachromasie durch eine das hyalin degenerierte Bindegewebe durchdrängende mucoide Substanz der Bacillen bewirkt wird.

Daß die krystallinische Struktur allmählich in ein Kolloid übergeht, ist möglich. Jedenfalls ist das Amyloid im Dunkelfeld optisch leer, was aber ja nur beweist, daß es ohne gröbere Struktur und seine Teilchen kleiner als 4μ seien.

LOESCHCKES² Vorstellungen über das Wesen von Hyalin und Amyloid bauen sich auf seine und LEHMANN-FACIUS' Untersuchungen über das Abderhaldenprinzip auf. Es gelang ihnen der Nachweis, daß arteigenes, in den Körper parenteral eingeführtes, oder degenerativ im Körper zerfallendes Eiweiß als Antigen wirkt und Antikörperbildung veranlaßt. Antigen und Antikörper reagieren so miteinander, daß es zur Bildung eines Präcipitates kommt, in dem sowohl Bestandteile des Antigens als des Antikörpers enthalten sind und daß daneben ein kleinemolekularer gelöster Eiweißkörper — jenes von ABDERHALDEN schon nachgewiesene Eiweißspaltprodukt — entsteht, ein Vorgang, der wohl ein Analogon in der fermentativen Milchgerinnung (Casein und Molke) hat. Derselbe Vorgang findet bei der parenteralen Einfuhr artfremden Eiweißes statt (ÜHLENHUTHsche Reaktion).

LOESCHCKES Vorstellung ist, daß dieser im Reagensglas darstellbare Präcipitationsvorgang auch im lebenden Körper sich abspielt. Jeder parenterale Eiweißzerfall im Körper führt nach einigen Tagen zur Bildung von Antikörpern und im Verlauf einer Antigen-Antikörperreaktion auch zur Ausfällung von Eiweißmassen. Diese im Körper zur Gerinnung kommenden Eiweißmassen sind das, was wir Hyalin nennen. Da eine biologische Organdifferenzierung mit Hilfe der Präcipitationsreaktionen möglich ist, so muß man auch biologisch das Hyalin nicht als einheitlichen Körper auffassen, sondern sehr zahlreiche Hyalinenarten annehmen, wofür auch Differenzen im färberischen Verhalten und der Löslichkeit sprechen. Das Amyloid ist nur ein Spezialfall des Hyalins. Bei der Amyloidbildung wirkt zerfallendes Leukocyte-eiweiß als Antigen. Im Reagensglasversuch läßt sich bei Amyloidkranken mit Leukocyte-eiweiß eine Präcipitationsreaktion erzielen, die sich von anderen derartigen Präcipitinreaktionen durch die Massigkeit des Niederschlages und eine durch Zusatz von LUGOLscher Lösung zu erzielende Bräunung des Niederschlages unterscheidet.

Der Ort der Ausfällung ist verschieden, je nachdem die Menge des Antigens oder des Antikörpers überwiegt. Überwiegt das Antigen über den Antikörper, so findet die Bindung größtenteils im strömenden Blute, bei starkem Überwiegen des Antigens sogar vorwiegend am Orte der Antikörperbildung, d. h. im reticuloendothelialen System statt. Überwiegt der Antikörper, so wird sämtliches gebildetes Antigen gleich am Orte seiner Bildung, d. h. am Orte des Eiweißzerfalles, ausgefällt und als Hyalin abgelagert.

¹ FRANK: Amyloide Deg. als Ausdruck prim. oder sekund. Infektion. Münch. med. Wschr. 1916, Nr 13.

² LOESCHCKE, H.: Vorstellungen über das Wesen von Hyalin und Amyloid auf Grund von serolog. Versuchen. Beitt, path. Anat. 77 (1927). — LEHMANN-FACIUS u. LOESCHCKE: Münch. med. Wschr. 1926, 1578. — LEHMANN-FACIUS: Z. Immun.forsch. 44 (1926). — LOESCHCKE u. LEHMANN-FACIUS: Klin. Wschr. 1926, 41.

Als Beispiel für den Ablagerungstypus bei Antigenüberschuß dient die übliche Ablagerung des Amyloids im Gefäßsystem und vorwiegend im reticuloendothelialen System, sowie die Atheromatose der Gefäße.

Als Beispiel der Hyalinbildung bei Antikörperüberschuß dient die Hyalinablagerung um die in Rückbildung begriffenen Drüsenabschnitte der postmenstruellen Mamma, des Corpus luteum und albicans, die Hyalinbildung in degenerierenden Tumoren, Myomen, Carcinomen, Sarkomen, in der Peripherie von Entzündungsprozessen usw.

In den Reagensglasversuchen wird jeder Präcipitationsvorgang begünstigt durch das Vorhandensein von Lipoiden (Cholesterin, Lecithin), die beim Fällungsprozeß mitgerissen werden. Daraus erklärt sich, daß sich im frisch abgelagerten Hyalin und Amyloid eigentlich regelmäßig größere oder geringere Mengen von Lipoiden finden.

Eine ganz analoge Begünstigung des Fällungsprozesses konnte LOESCHKE für den aus kollagenem Gewebe gewonnenen Leim nachweisen, ein Versuch, der die Berechtigung gibt, dem kollagenen Bindegewebe eine gewisse unterstützende Rolle im Ablauf der Antigen-Antikörperbindung zuzuschreiben, und der die Erklärung dafür gibt, warum wir ganz besonders häufig die Hyalinbildung an das kollagene Bindegewebe gebunden finden.

Die hyaline Entartung.

Zusammenfassende Darstellungen.

ERNST, P.: Hyalin und Kolloid. Virchows Arch. **130** (1892). — LANGHANS, TH.: Arch. Anat. u. Physiol. **1877**. — RECKLINGHAUSEN, H. v.: 52. Vers. d. Naturforscher u. Ärzte. Baden 1879.

Nach seinem starken Lichtbrechungsvermögen, seiner Unlöslichkeit in Wasser, Alkohol, dünnen Säuren und Alkalien, dem Verhalten gegenüber MILLONs Reagens steht dem Amyloid nahe das *Hyalin*. Aber die hierzu gehörigen Substanzen sind so wenig scharf gekennzeichnet, daß man hier eigentlich nur negativ definieren kann: was aussieht wie Amyloid, ohne dessen Farbenreaktion zu geben, rechnen wir zum Hyalin (achromatisches Amyloid). Es hat die Neigung, sich mit säurebeständigen Farben, wie Carmin, Pikrocarmin, Eosin und Säurefuchsin zu färben, worauf einige Methoden seiner Darstellung beruhen, wie die VAN GIESONsche, die aber alle nicht spezifisch sind. Es quillt in Ammoniaklösung. Schon früh hat man solche Substanzen beobachtet und mit den verschiedensten Bezeichnungen versehen, wie homogene Beschaffenheit, glasige Verquellung, hyaloide oder gallertige Metamorphose, fibrinoide Degeneration (NEUMANN), kanalisiertes Fibrin (in der Placenta), homogene, strukturlose Masse, Kolloid (LAËNNEC). Sie sind dann durch v. RECKLINGHAUSEN unter dem Namen „*Hyalin*“ zu einer Gruppe zusammengefaßt worden, ohne daß er damit behauptete, die geschilderte Substanz sei in allen Fällen identisch, oder die Bildungsweise des Hyalins sei immer dieselbe. Doch hat er schon die starke Quellbarkeit des Hyalins und Kolloids für deren kolloide Natur im Sinne GRAHAMs in Anspruch genommen. Die Übersicht des häufigen und mannigfaltigen Vorkommens dieser Stoffe läßt eine Einteilung in 3 Arten zu. 1. treffen wir *fibrinoides Hyalin*, aus Fibrin durch Quellung entstanden, in Thromben, fibrinösen Exsudaten seröser Häute, als hyaline Balken diphtherischer Membranen, im Infarkt, als kanalisiertes Fibrin der Placenta (LANGHANS). 2. *sekretorisches Hyalin*, das uns als ein Sekret epithelialer Zellen erscheint und größtenteils sich mit dem Kolloid deckt und sich als Nierenzylinder, als Kolloid in Ovarien und Schilddrüse findet. 3. ein *infiltriertes Hyalin*, entstanden durch Ablagerung und Quellung im Bindegewebe. Von zahlreichen Vorkommnissen

wollen wir nur die wichtigsten nennen: in Arterien bei Endarteriitis obliterans, in Gehirnkapillaren, in Glomeruli, Tunicae propriae der Hodenkanälchen, in Lymphknoten, in Geschwülsten, besonders Hirntumoren. Eine besondere Bedeutung dürfte den hyalinen Drüsen der Glasmellen des Auges, den MORGAGNI-schen Kugeln der Linse beim Star und der wachstartigen Degeneration des Muskels zukommen. Noch niemals war die Ausbeute an hyaliner Substanz so beträchtlich, daß die Menge für eine Elementaranalyse genügt hätte. Darum sind unsere chemischen Kenntnisse im Rückstand. Wir werden dem Verständnis erst naherkommen, wenn es eines Tages gelingt, ähnlich dem Amyloid auch das Hyalin im Versuch künstlich zu erzeugen. Dann wird es sich wahrscheinlich herausstellen, daß auch Hyalin durch Ablagerung unvollkommen abgebauter Eiweißstoffe zustande kommt oder nach LOESCHKE das Erzeugnis einer Antigen-Antikörperbindung ist. Jedenfalls wird man auch bei der hyalinen Umwandlung weniger von einer *Degeneration* als von einer *Ausscheidung* und *Speicherung* beim Kolloid, von einer *Ablagerung* beim bindegewebigen Hyalin reden.

Störungen des Pigmentstoffwechsels.

Die pathologischen Pigmente.

Zusammenfassende Darstellungen.

BLOCH, BR.: Der jetzige Stand der Pigmentlehre. Zbl. Hautkrkh. 8 I II (1923). — HUECK, W.: Pigmentstudien. Beitr. path. Anat. 54 (1912). — Die path. Pigmentierung in Krehl-Marchands Handb. d. allg. Path. 3 II (1921). — LOELE, W.: Histol. Nachweis und biochem. Bildung oxydierender und reduzierender Substanzen innerhalb der Zellen. Ergebn. Path. 16 II (1912). — MEIROWSKY: Der gegenwärtige Stand der Pigmentfrage. Zbl. Hautkrkh. 8 III (1923) (Lit.). — OBERNDORFER, S.: Die path. Pigmente. Erg. Path. 12 (1908); 19 II (1921). — SCHMIDT, M. B.: Hämorrhagie u. Pigmentbildung. Ebenda 3 (1896).

Dürfen wir hier von *Pigmentdegeneration* reden? Doch wohl am ehesten von jenen Lipofuscinen, die nach ihren Fundorten geradezu als *Abnutzungspigmente* bezeichnet worden sind, von der Doppelnatur der Lipoidpigmente. Sie kennzeichnen das Alter und marastische Zustände, und kommen in Herz- und Darmmuskeln, Samenblasen, Hoden, Nieren, Nebennieren, Leber, Nervenzellen vor. Sie haben die Frage veranlaßt, ob es einen physiologischen Alterstod wegen Überhäufung der Hirnzellen mit solchen Schlacken gäbe. Aber auch das *autogene Pigment* (Melanin) hat insofern einen Stich ins *Degenerative*, als es offenbar durch Einwirkung von Oxydasen auf Eiweißabbauprodukte (Tyrosin, Adrenalin, Homogentisinsäure, Tryptophan, Dioxyphenylalanin) entsteht, mit dem Brenzkatechin in Beziehung steht und durch Autolyse nachgeahmt werden kann. Diese Auffassung liefert einen Schlüssel zum Verständnis des Morbus Addisonii, der Ochronose, der Alkaptonurie.

Die *hämoglobinogenen Pigmente* (Hämosiderin und Hämatoidin) mit Einschluß des Malaria-pigments sind mit der *Degeneration* verwandt, weil sie den Untergang der Erythrocyten und damit die Entbindung des Hämoglobins voraussetzen, also überall den Bluterfall anzeigen. Wiederum eine ganz andere Beziehung zum *Degenerationsbegriff* als beim Fett, Glykogen, Kalk, Eiweiß, Schleim, Amyloid. Unter diesen Gesichtspunkten wollen wir die pathologischen Pigmente, die Störungen des Pigmentstoffwechsels behandeln.

Die *endogenen autogenen* (autochthonen) *Pigmente*, die nicht vom Hämoglobin abstammen, nennen wir *Melanine*. Sie sind unlöslich in Säuren und Alkalien und in Fettlösungsmitteln, werden in H_2O_2 gebleicht, reagieren nicht auf Fe, färben sich nicht mit Nilblau und Neutralrot, werden mit blauen Farbstoffen grün, reagieren negativ auf Fettfarbstoffe (Sudan III, Scharlachrot, CIACCI, FISCHLER,

SMITH-DIETRICH, WEIGERT), schwärzen sich mit Silbernitrat und Osmium. Im Uvealtraktus des Embryo schwärzt Silbernitrat auch die Vorstufen des Melanins. Diese Melanine sind die Farbstoffe der Haut, der Haare, der Retina und Chorioidea, der Meningen, der gefärbten Linea alba und Areolae mammae der Schwangeren, und mit allmählichem Übergang ins Pathologische auch der Sommersprossen (Epheliden), der Lentigenes, des Chloasma uterinum, des Naevus pigmentosus, des Melanosarkoms, des Morbus Addisonii. Es sind die Pigmente, die die Menschenrassen kennzeichnen, die manchen Tieren den Farbwechsel ermöglichen (s. Bd. 13. F. III, Farbwechsel und Pigmentierungen und ihre Bedeutung) und die in den Literaturen aller Völker bei Erkennungsszenen und dramatischen Lösungen in Gestalt der Muttermaler den Deus ex machina spielen¹.

Vor etwa 100 Jahren hat SANGIOVANNI die Chromatophoren bei Cephalopoden entdeckt. Es erhob sich die Frage, ob auch beim Säugetier ein Pigmenttransport stattfindet. RIEHL (1884) und AEBY (1885) erklärten alle Pigmentierung durch pigmentierte Wanderzellen. KÖLLIKER (1887) trat dafür ein, daß von der Lederhaut aus pigmentierte Bindegewebezellen sich zwischen die Epidermiszellen hinein erstrecken und sich dort in feinen Ausläufern verästeln bis in die Zellen hinein. Auf Grund von Transplantation weißer Haut auf Negerhaut kamen KARG und EHREMANN auch zur Verteidigung der Einwanderungstheorie und bezeichneten die Chromatophoren als Mesodermzellen, die Hämoglobin in Melanin umwandeln, und als „Melanoblasten“ die in der Embryonalzeit aus dem Mesoderm in die Epidermis eingewanderten Zellen. Nachdem KÖLLIKER, CASPARY, KAPOSI, SCHWALBE eine Zeitlang sowohl der Epidermis als der Cutis die Fähigkeit zur Pigmentbildung zubilligen wollten, trat Ende der 80er Jahre JARISCH entschieden für die autochthone Entstehung des Pigments in der Epidermis auf und lehnte mesodermale Genese und Einschleppung in die Epidermis ab, was alsbald von anderen für die Regeneration, Transplantation, die embryonale Entstehung und bei winterweißen Säugetieren bestätigt wurde. Durch Bestrahlung mit der Finsenlampe erhielt MEIROWSKY (1906) an der Oberhaut überraschend schnell (1–2 Std.) Bräunung, wie es schien unter Mitwirkung von Kern und Kernkörperchen. Von R. HERTWIG² wurde bei Aktinophärium, von RÖSSLE³ bei Melanosarkom diese Beteiligung des Kerns durch Lieferung der Chromidien betont; Anschauungen, die sich mit Ausführungen RIBBERTS und v. SZILYS⁴ begegnen, gegen die jedoch von seiten ALBRECHTS⁵ und UNNAS⁶ Einwände und Bedenken laut wurden.

Einen anderen Weg schlägt die *chemisch-analytische Methode* ein. Nach SCHMIEDEBERG⁷ ist Melanin ein Derivat von Eiweißkörpern. NENCKI zeigt die Ähnlichkeit zwischen Melaninen und bromierten Pankreasstoffen, und zwar wäre der skatolliefernde Komplex der chromogene Kern sowohl im Eiweiß wie im Melanin. Da aber auch Hämatin unter Umständen Skatol liefert, ergeben sich Beziehungen zwischen Melanin und Hämatin, indem ihre gemeinsame Muttersubstanz im skatolliefernden Proteinchromogen zu erblicken wäre. v. FÜRTH⁸ leitet das Melanin von der Tyrosingruppe des Eiweiß ab, denn durch Oxydation des Tyrosin mit Tyrosinase erhielt er schwarze, dem Melanin ähnliche Produkte. SPIEGLER⁹ vermißt unter den Abbauprodukten des Melanins des Haar- und Chorioidealpigmentes Bausteine des Hämoglobinmoleküls und schließt deshalb ihre hämatogene Abkunft aus, weist dagegen auf Tryptophan als Bestandteil des Pigmentes hin. v. FÜRTH und JERUSALEM¹⁰ finden das Hippomelanin aus Me-

¹ Angesichts der feinen Melaninkörner in den Chromatophoren kam ALTMANN auf den Gedanken der Granula als Bioblasten bzw. Autoblasten und der Zelle als Bioblastenkolonie.

² HERTWIG, R.: Arch. Protistenkde **1** (1902) Ges. f. Morph. u. Physiol. München 1907.

³ RÖSSLE, R.: Z. Krebsforschg **2** (1904) - Wachstum u. Altern. Erg. Path. **18** (1917).

⁴ SZILY, v.: Klin. Mschr. Augenheilk. **1916** Arch. mikrosk. Anat. **1911**.

⁵ ALBRECHT, E.: Frankf. Z. Path. **1** (1909).

⁶ UNNA, P.: Biochemie der Haut. Jena 1913.

⁷ SCHMIEDEBERG: Arch. exper. Path. **39** (1897).

⁸ v. FÜRTH: Zbl. Path. **15** (1904) - Oppenheimers Handb. d. Biochemie **1** (1909) Wien. med. Wschr. **1920**.

⁹ SPIEGLER: Hofmeisters Beitr. **4** (1904); **10** (1907).

¹⁰ v. FÜRTH u. JERUSALEM: Hofmeisters Beitr. **10** (1907).

lanomen der Schimmel frei von Fe und S, während früher schon BERDEZ und NENCKI¹ zwar Fe vermißt, aber S wenigstens im Melanin von Haut und Haar nachweisen konnten, während es in der Chorioidea fehlt. Manche Untersuchungen über Negerhaut, Pferdehaar, Geschwulstmelanine, künstliche Melanine geben nicht die genügende Bürgschaft reinen Ausgangsmaterials, was der chemischen Analyse so häufig Grenzen setzt.

Darum schien der *biochemische Weg* der Erforschung der Enzyme verheißungsvoll. SCHOENBEIN, BERTRAND und BOURQUELOT und CHODAT hatten gezeigt, daß die Färbung der Pflanzensäfte auf Oxydation, d. h. auf der Wirkung von Oxydasen und Peroxydasen auf farblose Chromogene beruht. Es gelang, pflanzliche Oxydasen (Phenolase und Polyphenoloxydase) darzustellen, die alle möglichen Phenole (mit 2 oder mehr OH-Gruppen am Ring) und die entsprechenden Amine oxydieren, wie auch die spezifische Tyrosinase das Tyrosin und seine peptidartigen Verbindungen sowie Parakresol angreift. Als Oxydasen im Tierreich fanden WINKLER², SCHULTZE³, KREIBICH⁴, v. GIERKE⁵, GRAEFF⁶. Phenolasen gebunden an die Granula der Leukocyten, Drüsenzellen usw. Mehr und mehr sucht man das Wesen der Pigmenterzeugung in einer *Oxydation eines Chromogens* durch ein *Ferment*. Mit der Definition des Fermentes ist zugleich die Bestimmung des Substrates gegeben, auf welches das Ferment wirkt, und paßt wie der Schlüssel zum Schloß. (E. FISCHER.) So weist die Tyrosinase auf das Tyrosin, oder das glykolytische Ferment auf Zucker, das tryptische auf Eiweiß. Tyrosinase fand sich verbreitet bei niederen Tieren, so im Darm vom Mehlwurm (BIEDERMANN⁷), in der Hämolymphe von Schmetterlingspuppen (v. FÜRTH und SCHNEIDER), im Tintenbeutel von *Sepia officinalis* und anderen Cephalopoden, und bewährte sich in allen diesen Fällen dadurch, daß sie mit Tyrosin (und Eisensulfat als Katalysator) schwarzen Niederschlag ergeben. Dasselbe Resultat erhielt FLORENCE DURHAM mit Extrakten aus der Haut von Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, und Tyrosin und Eisensulfat. Preßsaft aus Melanomen von Menschen und Tieren färbt sich mit Adrenalin dunkel (NEUBERG⁸, JÄGER⁹), und excidierte Hautstückchen dunkeln in der Wärme nach, am stärksten solche von Addisonischer Krankheit (MEIROWSKY¹⁰). Daraus erwuchs die Hypothese, daß die Nebennieren Abbauprodukte des Hauteiweißes oxydieren und vernichten, daß diese aber bei Erkrankung der Nebennieren sich in der Haut ansammeln und zu Melanin oxydiert werden. Der *Melaninbildung* dienen 2 Akte: ein autolytisches Ferment erzeugt aus Eiweiß einen *cyclischen Komplex*, wie Tyrosin, Tryptophan, Adrenalin, Phenylalanin, Skatol, Pyridin, Pyrrol, und ein oxydierendes Ferment macht daraus ein hochmolekulares Kondensationsprodukt *Melanin*, wie eben die Tyrosinase aus Tyrosin. Diese These v. FÜRTHs beherrschte lange Zeit die Lehre vom Melanin. Hier setzte nun die Lehre BRUNO BLOCHS¹¹ ein; ihre Voraussetzung ist, daß das

¹ NENCKI u. BERDEZ: Arch. exper. Path. **20** (1886).

² WINKLER: Fol. haemat. (Lpz.) **4** (1907); **5** (1908) = Oxydasereaktion. Arch. f. Dermat. **84** (1908) (jodophile Substanz in Leukocyten).

³ SCHULTZE, W.: Beitr. path. Anat. **39** (1906); **45** (1909). Münch. med. Wschr. **1909**; **1910**.

⁴ KREIBICH: Wien. klin. Wschr. **24** (1911). Berl. klin. Wschr. **48** (1911); **49** (1912). Arch. f. Dermat. **118** (1914); **124** (1917).

⁵ v. GIERKE: Vers. dtsh. Naturf. u. Ärzte 1911 — Münch. med. Wschr. **1911**.

⁶ GRAEFF: Frankf. Z. Path. **11** (1912).

⁷ BIEDERMANN, W.: Farbe u. Zeichnung der Insekten. Handb. d. vergl. Physiol. Jena 1914.

⁸ NEUBERG: Virchows Arch. **192** (1908). ⁹ JÄGER: Virchows Arch. **198** (1909).

¹⁰ MEIROWSKY: Problem der Pigmentierung. Dermat. Z. **24** (1917).

¹¹ BLOCH, BR.: Hoppe-Seylers Z. **198** (1907). Arch. f. Dermat. **124** (1917). Bloch u. RYHNER: Histochemische Studien in überlebenden Geweben über fermentative Oxydation und Pigmentbildung. Z. exper. Med. **5** (1917). Bloch u. LOEFFLER: Dtsch. Arch. klin. Med. **121** (1917).

Pigment Produkt und Indicator eines Oxydationsprozesses sei. Nun fand er im *Dioxyphenylalanin* („Dopa“) ein Reagens auf Polyphenoloxidasen. Aber nur mit Dopa wird im Protoplasma der Basalzellen ein intracelluläres Ferment dargestellt. Auch die epitheliale Keimschicht der Haare gibt die Reaktion, nie die mesodermalen Zellen der Papille. Ferner reagieren die dendritischen, mit Ausläufern versehenen Langerhansschen Zellen, die als epitheliale aufgefaßt werden. Negativ verhalten sich die pigmenthaltigen Zellen der Cutis in den mesodermalen Teilen des Papillarkörpers. Die Dopareaktion beruht auf oxydativer Enzymwirkung, deckt also ein Oxydationsferment, die *Dopaoxydase*, auf, worauf weder Tyrosin noch Tryptophan reagieren, da sie ganz spezifisch auf Dioxyphenylalanin eingestellt ist. Die geringste Änderung im Molekül bietet dem Ferment keinen Anhaltspunkt mehr. Der Sitz der Dopaoxydase muß also auch die Bildungsstätte des Pigmentes sein, darum fehlt die Reaktion bei Vitiligo und Albinos. Somit ist die Dopaoxydase identisch mit dem Ferment, das unter physiologischen und pathologischen Bedingungen das Melanin der Haut und des Haares bildet, und Dioxyphenylalanin ist die Vorstufe des Melanins. Zum Beweis fehlt nur noch die Ermittlung der Konstitution der Pigmentvorstufen als Brenzkatechinderivate, nämlich eines Brenzkatechins mit α -Aminopropionsäure als Seitenkette. Hat nun schon Bloch außer für die Bildung des Hautpigments Geltung für seine Theorie auch für das Auge und die Melanoblasten der Cutis im Mongolenfleck beansprucht, so hat Takuma Matsunaga¹ beim Melanosarkom die Dopareaktion in pigmentierten und unpigmentierten Bindegewebszellen, also nicht auf Epithelzellen beschränkt, gefunden. Der *Dopareaktion* gegenüber macht die Kritik geltend: ihr Wesen ist noch nicht geklärt, ihre fermentative Natur ist wahrscheinlich, ihre Spezifität dagegen abzulehnen. Es ist in den Epidermiszellen auch eine Polyphenoloxydase gefunden, die durch Dopa ebenfalls nachgewiesen wird. Die Annahme einer besonderen Dopaoxydase ist Hypothese, nicht eine sichere Tatsache, was aber das Verdienst Blochs nicht schmälert (Meirowsky). Ferner erhebt sich die Frage, wie Blochs humorale Auffassung, daß Dopa als intermediäres Produkt des Stoffwechsels im Blut kreise und in den Stätten der Pigmentbildung zu Melanin oxydiert werde, sich vereinigen lasse mit der Verteilung des Pigments in der Haut nach phylogenetischen Gesetzen, also nach einem lokalistischen Prinzip. So kommt die Kritik wieder mehr dazu, die Propigmente in der Zelle aufzusuchen und vom Kern abzuleiten (Kreibich).

Der *degenerative* Einschlag liegt, wie ja schon der Name sagt, mehr auf der Hand beim *Abnutzungs-* oder *Alterspigment*, das Hueck *Lipofuscin* nennt. Nach den Analysen Brahns², der sich der Methoden Salkowskis³ bediente, stehen sich Melanin und Lipofuscin nahe, besonders auch in Beziehung auf den S-Gehalt. Die Zusammensetzung des *Melanins* ist C 51,92, H 5,21, N 11,03, S 3,42%, die des *Lipofuscins* sehr ähnlich, C 50,40, H 5,94, N 10,80, S 3,25%. Am wichtigsten ist uns das Lipofuscin in den höchst differenzierten Zellen des Herzens und Gehirns, doch kommt es noch in Leber, Niere, Nebenniere, Samenblase, Nebenhoden, Hoden, Schilddrüse, Hypophyse, Epithelkörperchen, Speicheldrüse, Pankreas, Knorpel, Skelettmuskel vor. Im Herzen zeigt es sich schon im ersten Lebensjahr, in den Nieren im ersten Lebensjahrzehnt. Hueck trennt das fetthaltige Abnutzungspigment scharf vom *Lipochrom* auf Grund chemischer Reaktionen. *Lipochrom* ist in Fett gelöst, wird mit H_2SO_4 tiefblau, steht dem Cholesterin nahe, färbt das Fettgewebe, Luteinzellen, das Serum. *Lipofuscin* ist unlöslich in Säuren, Alkalien, teilweise löslich in Fettlösungsmitteln, wird von H_2O_2 gebleicht, reagiert

¹ Matsunaga: Frankf. Z. Path. 22 (1919).

² Brahn u. Schmidtman: Pigmentstudien. Virchows Arch. 227 (1920).

³ Salkowski: Pathologisches Melanin. Virchows Arch. 227 (1920).

negativ auf Fe. färbt sich mit Nilblau und Neutralrot, mit Sudan III, Scharlachrot und Ciaccios Methode, nach FISCHLER, SMITH-DIETRICH, WEIGERTS Markscheidmethode und mit Osmium, schwärzt sich im Gegensatz zu Melanin nicht mit Silbernitrat. Es ist fast gleichbedeutend mit dem, was früher v. RECKLINGHAUSEN *Hämo-fuscin* nannte. Dieses Abnutzungspigment besteht wahrscheinlich aus Zersetzungsprodukten lipoider Stoffe, wie Phosphatide und Cerebroside, ist, den Fettsäuren entsprechend, sauer, wird wie Hämosiderin nur in lebenden O-reichen Geweben gebildet, entsteht bei Autolyse eines Organs an der Oberfläche (Oxydation), fehlt bei Autolyse unter O-Abschluß und hat mit dem Blutfarbstoff nichts zu tun. Wegen der großen Verbreitung der Lipoide im Körper kann man sich über die Häufigkeit dieser Zersetzungsprodukte der Lipoide nicht wundern. Allerdings gibt es Lipofuscine, die nicht auf Fett reagieren, weshalb manche (LUBARSCH¹, SCHMIDTMANN²) den Namen Lipofuscine nicht billigen, die Fettfärbung auf zufällige Beimengung beziehen und es auf Grund der Analysen den Melaninen angliedern, in ihm weder ein Abbauprodukt des Fettes noch des Blutfarbstoffes, noch auch einen besonderen Farbstoff sehen wollen. An einigen Zellen, wie z. B. Ganglienzellen, kommen auch beide Pigmente (*Melanin* und *Lipofuscin*) gemischt vor (HUECK). In der Anhäufung dieses Pigments in den Hirnzellen sahen RIBBERT³ und MÜHLMANN⁴ die Begleiterscheinung des Alterns und die Ursachen des physiologischen Alterstodes (vgl. Bd. 17, S. 717—894. Altern und Sterben [KORSCHULT, HIRSCH]).

Auf das Vorkommen des *Lipochrom* (Lutein) im Fettgewebe, in Lipomen und Xanthomen, in der Leber bei Diabetes, Eklampsie und Sepsis, seine Beziehungen zum Cholesterin und seine Verwandtschaft mit Carotin, Lycopin, Xanthophyll, hohen Kohlenwasserstoffen von der Formel $C_{40}H_{56}$ und $C_{40}H_{50}O_2$, seine Abstammung aus Pflanzenpigmenten und seine Bedeutung als Atmungspigmente dürfen wir hier nicht eingehen.

Eher ist ein *degenerativer* Einfluß bei der *Ochronose* aufzuzeigen, wenn man bedenkt, daß sich Ochronose oft mit Alkaptonurie verbindet, die auf einer Unfähigkeit des Organismus beruht, Tyrosin und Alanin abzubauen, die nun als Alkaptonsäuren (Homogentisinsäure und Hydrochinonsäure) im Harn erscheinen. Das Pigment hat selbst Säurecharakter, läßt sich mit NH_3 ausziehen, verhält sich allerdings auch in gewissem Sinne amphoter, enthält S, wird in H_2O_2 gebleicht, ist in neutralen Lösungsmitteln nicht löslich, reagiert mit Osmium und Sudan nicht, auf Fe schwach, steht dem Melanin nahe. Wenn man hört, daß Ochronose etwa in der Hälfte der Fälle mit Alkaptonurie verbunden ist (POULSEN⁵) und daß Alkaptonurie bei Blutsverwandtschaft (Inzucht) anzutreffen ist, dann scheint die *Degeneration* noch im *konstitutionellen Sinne* mitzuwirken (s. B VI, 2c Abbau und Aufbau der Eiweißsubstanzen und Alkaptonurie).

Die *endogenen aber hämoglobino-genen Pigmente*, Hämosiderin, Hamatoidin, Hämatophyrin überlassen wir den Abschnitten BARKAN, LIPSCHITZ, H. FISCHER, MOROWITZ: Bd. 6, S. 76—217 (Blutfarbstoffe und ihre Derivate) und EPPINGER u. ELOK: Bd. 3, S. 1264 (Gallenabsonderung und Gallenableitung), ROSENTHAL: Bd. 3, S. 876 (Galle).

Störungen des Fettstoffwechsels.

Fettige Degeneration, Verfettung.

Zusammenfassende Darstellungen.

ARDERHALDEN, E.: Lehrb. physiol. Chem., 3. Aufl. (1914). ASCHOFF, L.: Morphologie der lipoiden Substanzen. Beitr. Path. 47 (1909). — Fettinfiltration und fettige Degeneration. Dtsch. med. Wschr. 1911; Wien. med. Wschr. 1911. — DIETRICH, A.: Die Störungen

¹ LUBARSCH, O.: Vergl. Pathologie melanol. Gewächse. Med. Klin. 8 (1920).

² SCHMIDTMANN: Braunes Pigment von Leber und Herz. Z. angew. Anat. Berlin 1917.

³ RIBBERT, H.: Virchows Arch. 208 (1912) — Zbl. Path. 29 (1918).

⁴ MÜHLMANN: Virchows Arch. 202 (1910) — Anat. Anz. 38 (1911).

⁵ POULSEN, W.: Ochronose bei Menschen und Tieren. Beitr. path. Anat. 48 (1910).

des cellulären Fettstoffwechsels. Erg. Path. **13** II (1909). — BANG, IVAR: Chemie und Biochemie der Lipide. Wiesbaden: J. J. Bergmann 1911. — HERNHEIMER, G.: Fettinfiltration und Degeneration. Erg. Path. **8** (1902). — KAWAMURA, R.: Die Cholesterinesterverfettung. Jena: G. Fischer 1911. — KRAUS, F.: Fettdegeneration und Fettinfiltration. Verh. dtsh. path. Ges. Kassel 1903. — LCBARSCH, O.: Fettdegeneration und Fettinfiltration. Erg. Path. **31** (1896). — RIBBERT, H.: Die morphologischen Verhältnisse bei Gegenwart von Fett in den Zellen und ihre Verwertung für die Frage nach der Herkunft des Fettes. Verh. dtsh. path. Ges. Kassel 1903. — SCHULTZE, W. H.: Über das Vorkommen von Myelin im normalen und kranken Organismus. Erg. **13** II (1909).

Die häufigste und am meisten untersuchte Form der sog. Degenerationen ist die *fettige*. Daß sie kein einheitlicher Vorgang sei, erkannte schon VIRCHOW, der 3 grundverschiedene Vorgänge voneinander trennte, die der *fettigen Degeneration* zugrunde liegen, also die *Fettgewebswucherung*, die *fettige Infiltration* und die *fettige Degeneration*, von denen nur die letzte ein passiver Vorgang mit Einbuße an Wirkungsfähigkeit, mit Schwächung oder vollständigem Untergang der Elemente wäre, während die erste Form einen aktiven Vorgang bedeute und die Infiltration unentschieden in der Mitte stünde. Infiltration und Degeneration unterscheiden sich wieder dadurch, daß die Infiltration keine Funktionsstörung zur Folge hat, während die Degeneration mit Schwächung oder Aufhebung der Funktion einhergeht, zum Untergang der Zelle, zur *Nekrobiose* führt. Bei der Schwierigkeit, im einzelnen Falle eine Entscheidung zu treffen, vermeidet VIRCHOW das Werturteil über die Beteiligung der Funktion durch den Ausdruck: *fettige Metamorphose*. Als Beispiel für die 3 Arten bringt VIRCHOW die Fettgewebswucherung im Herzmuskel als Umbildung der Fettzellen aus Bindegewebe, die transitorische Füllung des Darmepithels und der Leberzellen mit Fett als Fettinfiltration oder Fettretention und die Talg- und Milchbildung, Verfettung des Lungenepithels, die Bildung der Corpora lutea, den Greisenbogen, Verfettung des Nierenepithels, Muskeln, Arterienintima als fettige Degeneration im strengeren Sinne der nekrobiotischen Verfettung mit Zelluntergang. Das Fett wird entweder von außen in die Zelle abgelagert, oder es präexistiert in der Zelle und wird frei, oder es wird durch Metamorphose frei. Im Serum kommt Fett als milchige Emulsion vor oder ist an Eiweißkörper gebunden: aus solchen Verbindungen scheiden sich Fette und Kalk beim atheromatösen Prozeß ab. Eine Spaltung der Fette und Wiederaufbau im Organismus wird nicht anerkannt, daher auch ein Siehtbarwerden von freien Fetten oder Seifen in den Zellen aus zersetzten Nahrungsfetten abgelehnt. So bleibt nur die Umwandlung der Proteinkörper in Fette übrig, (fettige Metamorphose im engeren Sinne), auf die VIRCHOW aber in der Cellularpathologie nicht mehr zurückkommt. v. RECKLINGHAUSEN übernimmt die VIRCHOWsche Unterscheidung in *Infiltration* ohne Funktionsverlust und *Degeneration* mit Funktionsverlust. Bei der letzteren wird die Umwandlung der organisierten Substanz in Fett erwogen, manche Beispiele degenerativer Fettablagerung nach VIRCHOW werden als Infiltration gedeutet (Körnchenkugeln, Verfettung der Alveolen durch Milchaspiration). Bezüglich der Herkunft des Fettes bei der Degeneration denkt er an die Entstehung aus Kohlehydraten im Hinblick auf die Wachsproduktion der nur mit Zucker gefütterten Bienen, oder aus Eiweiß im Hinweis auf das Leichenwachs. Für beide Formen wird mangelhafte Verbrennung von Fett bei ungenügender Sauerstoffzufuhr verantwortlich gemacht. Er nimmt die Wirkung der CO_2 für die Abspaltung der Fette aus Eiweißverbindungen oder der Fettsäuren aus Seifen in Anspruch und tritt auf Grund von Froschversuchen für die Bildung von Fetten aus Seifen ein. Bei schwerer Verfettung parenchymatöser Organe wird *Fett-Transport* aus dem Unterhautgewebe und Knochenmark angenommen, ferner fordert er die künstliche Herstellung des Fettes aus den Albuminaten, eine Frage, die unzählige Forscher lange Jahre beschäftigte.

ALTMANN¹ und KREHL² lehnen die direkte Aufnahme gelösten Fettes bei der Infiltration ab und bekennen sich zur Aufnahme von Fettsäuren und Seifen, also zum synthetischen Fettaufbau in den Zellen. Die Granulalehre verwischt den Gegensatz von Infiltration und Degeneration. Die Referate von KRAUS und RIBBERT (Kassel 1903) gehen mit der *Degeneration* scharf ins Gericht. Die Entstehung von Fett aus Eiweiß wird in Anlehnung an PFLÜGER³ im Gegensatz zur Münchener Schule (PETTENKOFER und VOIT⁴) verworfen. Eine Spaltung der Kohlehydrate im Organismus bis zur Milchsäure und Aufbau von höheren Fettsäuren aus den Spaltungsprodukten wird zwar angenommen, tritt aber neben dem Nahrungsfett stark zurück. In den Vordergrund treten die *Fettinfiltration* und die *Fettphanerose*, das Sichtbarwerden vorher unsichtbaren Fettes durch tropfige Entmischung, Abspaltung von Fetten aus fettähnlichen Körpern, osmotischen Quellungen lipidumhüllter Granula. Für Phanerose sprechen auch chemische Befunde ROSENFELDS⁵, daß verfettete Organe weniger Fett enthalten können als nicht verfettete, und ORGLERS Nachweis von Fett in Organen mit doppelt brechenden Fettsubstanzen. Für das Sichtbarwerden der fettähnlichen Stoffe wird Autolyse verantwortlich gemacht. ROSENFELD und KRAUS heben den *Fetttransport*, seine Mobilisierung durch Gifte, namentlich P, und seine Verschleppung in die Leber, Niere, den Herzmuskel hervor. Da aber dieser Vorgang schwer von der Phanerose, der Entstehung des Fettes aus abgebauten Komponenten des Lecithins, oder vom Sichtbarwerden der Neutralfette in molekularphysiologisch dekonstituierten Zellen zu unterscheiden ist, kommen sie zum Ausweg der Bezeichnung *Metamorphose*. Ein passiver Charakter im Sinne VIRCHOWS kann auch der Infiltration insofern beigemischt sein, als sie von Störungen der Zelle abhängig und mit Einbuße der Funktion verknüpft sein kann. Diesen degenerativen Charakter betont auch RIBBERT, der Läsionen an Zellen und Kernen in Herz und Niere für sehr häufig hält. Auch für ihn sind die Hauptquellen des Fettes die präexistenten Zellipoide und von außen zugeführte Fette. Die Metamorphose der Fette aus Proteinen tritt zugunsten der Phanerose aus Zellenlipoiden und Fettinfiltration durch Transport zurück.

Über die verschiedenen *Fettstoffe*, die bei *fettiger Metamorphose* auftreten, hat man von der Chemie Belehrung erhalten. Die wichtigsten sind die *Neutralfette*, deren Natur als Triglyceride der ungesättigten Olein- und der gesättigten Palmitin- und Stearinsäure, als esterartige Verbindung zwischen der organischen Säure und der organischen Base Alkohol, nämlich dem Glycerin, CHEVREUL 1823 erkannt hat. Aus der Variation der ungesättigten und gesättigten Säurekomponenten einerseits, der basischen Alkoholkomponente andererseits ergeben sich unzählige Möglichkeiten, die die Chemie noch nicht alle erschlossen hat. Die Glyceride sind aus Fettsäuren und Glycerin als Ester synthetisch von BERTHELOT 1854 dargestellt worden. Wir dürfen diese Synthese auch dem Organismus zuschreiben. Durch den umgekehrten Vorgang der hydrolytischen Spaltung erhält man aus den Triglyceriden wieder als Komponenten die drei Fettmoleküle und das Glycerin (Verseifung). Die Hydrolyse mittels Alkali ergibt neben dem Alkohol die eigentlichen Seifen im engeren Sinne, Alkalisalze der Fettsäuren (Na-, Li-, Ca-, Pb-Seifen). Weit verbreitet, wenn auch in geringen Mengen, unter pathologischen Bedingungen vermehrt, sind freie Fettsäuren als Zwischenstufen im Ab- und Aufbau der Fette. Glycerin steht offenbar im Organismus stets zur Verfügung. Die Mischung der Fette mit Seifen oder Eiweiß setzt sie in den Stand, bestandige Emulsionen zu bilden, in welchem Zustand die Fette im Blut kreisen und an die Zelle herantreten. Mono- und Diglyceride werden wahrscheinlich als Zwischenstufen beim Abbau und Aufbau durch lipolytische Fermente (Lipasen) durchlaufen. Das Merkwürdige ist ja, daß dasselbe Ferment sowohl hydrolytisch spalten als synthetisch aufbauen kann. Die Fette kommen immer in Gemischen vor, ihr Aufbau ist äußerst mannigfaltig, und von ihm hängen die physikalischen

¹ ALTMANN: Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig 1890.

² KREHL, L.: Fettresorption im Darmepithel, Arch. Anat. 1890.

³ PFLÜGER, E.: Pflügers Arch. 50 (1891); 51 (1892); 52 (1892); 68 (1897); 77 (1899).

⁴ PETTENKOFER u. VOIT: Z. Biol. 7 (1871); 9 (1873). — Liebigs Ann. Suppl. 57 (1862).

⁵ ROSENFELD: Erg. Physiol. 1 (1902); 2 (1903). — (Lit.) Kongr. inn. Med. 1897.

Konstanten, der Schmelzpunkt (bzw. Erstarrungspunkt) und die Jodzahl ab, und man begreift, daß nicht nur jede Tierart ihr eigenes Fett, sondern daß innerhalb desselben Organismus bestimmte Zellarten ihr eigenes Fett haben. So hat das Fett unter der Haut den tiefsten, das im Innern des Körpers den höchsten Schmelzpunkt.

Ist die Alkoholkomponente statt Glycerin das *Cholesterin*, ein cyclischer, ungesättigter, einwertiger Alkohol, so entstehen *Cholesterin-Fettsäureester* von großer Bedeutung. Das Cholesterin spielt im freien Zustand wahrscheinlich eine wichtige Rolle im Zellstoffwechsel, ist aber an sich kein Fett, sondern ein Alkohol, also kein *Cholestearin* (CHEVREUL). Die Zusammenfassung heterogener Dinge, wie Fette, Sterine, Phosphatide und Cerebroside hat daher keine chemische, höchstens biologische Berechtigung. Sie gründet sich auf ähnliche Löslichkeitsverhältnisse, Lichtbrechungsvermögen und Farbenreaktion.

Da eine Synthese der Sterine nicht bekannt ist, wird angenommen, daß ihre einzige Quelle die Nahrung sei, vielleicht die Phytosterine der Pflanzennahrung. Jede Zelle besitzt Sterine, und zwar Cholesterin und Cholesterinester in Gemengen mit Fetten. Cholesterin hat einen abgeschlossenen Stoffwechsel für sich und hat mit Abbaustufen der Fette, Kohlehydrate und Eiweiß keine Beziehungen. Vielleicht besteht seine Rolle im Antagonismus gegen Lecithin. Wenn Lecithin, vielleicht als Lösungsmittel des wirksamen Stoffes, die Hämolyse des Kobragiftes vermittelt, so hebt Cholesterin diese Wirkung auf, wie auch die Hämolyse durch Saponin durch Cholesterin gehemmt wird. Cholesterin legt das die Hämolyse bewirkende Produkt durch Bindung fest und macht das Molekül dadurch unwirksam.

Phosphatide (THUDICHUM 1901) enthalten Phosphorsäure und N-haltige Basen. Es gibt deren eine große Zahl, sie sind in der organischen Natur stark verbreitet, lösen sich in Fettlösungsmitteln, bilden mit Wasser Emulsionen und sind leicht zersetzlich und sehr labil. Dazu gehört das wichtige Lecithin oder richtiger die Lecithine mit den Bausteinen: Glycerin, Phosphorsäure, Cholin und Fettsäuren. Sie sind höchst unbeständige Körper. Cholin ist durch Betain mit Aminosäuren verwandt. Lecithine verbinden sich leicht mit Eiweiß und Kohlehydraten zu Kombinationen. In ihren Bausteinen Glycerin und Fettsäuren berühren sich die Phosphatide mit den Fetten. Der Zelle werden Glyceryl-Phosphorsäure, Fettsäuren und Cholin zur Synthese der Phosphatide zur Verfügung gestellt, die jeder Zelle unentbehrlich sind und besonders am Aufbau des Nervensystems einen bedeutenden Teil haben. (Cholin ist eine Zwischenstufe beim Auf- und Abbau der Phosphatide im Gewebe und Blut.)

Cerebroside enthalten weder P noch S, aber N. Sie umfassen eine ganze Reihe von Verbindungen. Den Phosphatiden stehen nahe die Sulfatide, S-haltig, doch frei von Phosphorsäure.

Es bestehen Beziehungen der *Fettsäuren zu Kohlehydraten* in beiden Richtungen. Beispiele dafür liefern Pflanzen und Tiere. Samen bereiten Öl aus Zucker. Kohlehydrate werden vom Tier in Fette umgewandelt. Zur Verhütung der Fettsucht vermeidet man Mehlspeisen, durch Fütterung mit reinem Reis (wenig Eiweiß und fast kein Fett) wird beim jungen Schwein Fettsatz erzielt. Die Umwandlung der Kohlehydrate zu O-armen Fetten muß durch starke Reduktion (O-Entbindung) vor sich gehen. Die Umwandlung von Fetten in Kohlehydrate vollzieht sich auf dem Wege der Spaltung durch lipolytische Fermente (Lipase), die wiederum den umgekehrten Vorgang der Synthese besorgen können. Die Fettresorption wählt vor allem den Lymphweg des Chylussystems, daneben den Blutweg der Pfortader. Die feine Fettemulsion im Blut liegt der Lipämie bei Diabetes und Hungerzuständen zugrunde. Aus dem Blutweg werden die Fettdepots gespeist mit Fetten, die aus dem Fett und den Kohlehydraten der Nahrung stammen. Die Gleichartigkeit der Fette der Depots mit denen der Nahrung sind durch Fütterung mit Hammeltalg oder Rüböl bewiesen, wobei im ersten Fall in den Depots sich ein Fett mit hohem Schmelzpunkt (40°), im 2. Fall Erucasäure sich vorfand. Auch in Milch und Talgdrüsensekret wurde der Charakter des Nahrungsfettes wieder gefunden. So erscheint Jodipin in der Milch. Nach einer Hungerperiode dargereichte Butter ist im Fett der Bauchhöhle am Schmelzpunkt erkennbar (28 - 33°). *Körperfett* ist *thesauriertes Nahrungsfett*. Neben seinem hohen calorimetrischen Wert dient das Fett auch mechanischen Funktionen als Polster. Gelenkpfanne des Augapfels, Wärmeschutz als schlechter Wärmeleiter. Außer der lipolytischen Spaltung sind die Fette eines oxydativen Abbaus fähig, der über die Acetonkörper (β -Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton) zu Kohlensäure und Wasser führt, von denen die Endprodukte nicht mehr wie andere Abbau-

stufen zu Synthesen verwendet, höchstens in Reaktionen einbezogen werden als Wasseranlagerung und CO_2 -Bindung.

Haben die *Fette* im Glycerin eine Brücke zur Glucose hinüber, so besitzen die *Eiweißkörper* in den Aminosäuren Verbindungen zum Traubenzucker einerseits und zu den Fettsäuren durch Desaminierung andererseits. Die *Fettbildung* aus *Eiweiß* gilt für nicht sicher erwiesen. Die klassischen Versuche von PETTENKOFER und VOLT, die Hunde mit fettarmem Fleisch fütterten, wonach zwar aller N, aber nicht aller C ausgeschieden wurde, die C-Retention auf Fettbildung bezogen wurde, sind von PELÜGER bestritten worden. Möglicherweise ist aber die C-Retention doch auf eine Umwandlung von Aminosäuren in Zucker zu beziehen. In der Beurteilung verfetteter Organe ist große Vorsicht geboten, zumal die Methoden des Fettnachweises verbessert wurden. Dem berühmten Versuche von LEO¹, der in Phosphorfröschen bedeutend mehr Fett fand als in ebensoviel gesunden, und von FRANZ HOFFMANN², der in Maden von *Musea vomitoria* 10mal soviel Fett fand als in den Eiern und in dem zur Nahrung dienenden Blut zusammen, stehen die Ergebnisse von ATHANASIU³ gegenüber, der keine Zunahme des Gesamtfettgehaltes in den P-Fröschen fand. Vielmehr hüben alle Gewebe an Fett ein zugunsten der Leber, was ROSENFELD durch die Wanderung des Hammeltalg aus den Depots in die Leber bewies. Mit der *P-Vergiftung* läßt sich also keine Zunahme des Gesamtfettes, also keine Bildung von Fett aus Eiweiß, beweisen. Ähnlich liegen die Dinge bei der Vergiftung mit Arsen, Antimon, Alkohol, Chloroform. Auch das *Leichenwachs* kann heute nicht mehr als Zeuge der Fettbildung aus Eiweiß angerufen werden. Überall, wo die Tätigkeit von Mikroorganismen in Frage kommt, ist eine Spaltung des Eiweißes und synthetischer Aufbau von Fett möglich, nach Analogie des reifenden Käses, aber das wäre keine VIRCHOWSche Degeneration. Der P schädigt primär die Zelle, was sich im veränderten Bau, im Abbau der Bestandteile (Aminosäuren, Glykogenschwund), im Freiwerden des gebundenen Fettes im Zusammenhang mit dem Abbau des Eiweißes kundgibt, und als eine sekundäre Erscheinung folgt die Fettwanderung.

Sowohl im Sprachgebrauch des Wortes „*Fett*“, als auch in den Methoden des Nachweises des Fettes gehen Chemiker und Biologen verschiedene Wege. Der Chemiker versteht unter Fett nur die Verbindung des Alkohols Glycerin mit den höheren Fettsäuren und Gemische solcher, und will nur quantitative Bestimmungen, und zwar Erschöpfung des Gewebes mit Chloroform (u.a.) nach Verdauung (der Gewebe) mit Magensaft und Spaltung mit verdünnten Säuren gelten lassen, bringt dagegen dem direkten Nachweis des auf Grund von Farbenreaktionen abgeschätzten Fettgehaltes der Zellen wenig Vertrauen entgegen. Der Biologe nennt Fett alle jene Stoffe, die durch Lichtbrechungsvermögen, Unlöslichkeit in Wasser, Löslichkeit in sog. Fettlösungsmitteln (Äther, Chloroform, Benzol, Aceton, Schwefelkohlenstoff, Tetrachlorkohlenstoff) Lipoeigenschaften im Sinne OVERSON⁴, Doppelbrechung, Bildung von Myelinfiguren sich auszeichnen, und schätzt eine Reihe von histoanalytischen Farbereaktionen, die ihm eine Unterscheidung dieser Stoffe ermöglichen. So entstand neben den Glycerinestern als dem normalen oder eigentlichen *Fett* jene Bezeichnung der *Lipide*, die Nicht-Glycerinester, Nicht-Fettsäuren, Nicht-Seifen umfassen. Bei aller Anerkennung des chemischen Standpunktes wird man dem Biologen doch auch gerecht werden können, wenn er sich weniger um die absolute Menge des Fettes in den Geweben, als um ihre relative Verteilung in den Gewebebestandteilen und um ihre Erscheinung in den Zellen kümmert. Die Fragestellung ist bei beiden verschieden.

Nach der *chemischen Konstitution* als einziger rationeller Basis für eine Einteilung der Fettstoffe schlägt H. ESCHER⁵ ein Schema der wichtigsten Vertreter

¹ LEO: Fettbildung bei Phosphorintoxikation, Z. f. physiol. Chem. **9** (1895).

² HOFFMANN, FR.: Z. Biol. **8** (1872).

³ ATHANASIU: Pflügers Arch. **74** (1899).

⁴ OVERSON: Vjschr. naturforsch. Ges. Zurich **44** (1894) — Studien über die Narkose. Jena 1901 — Pflügers Arch. **92** (1902).

⁵ ESCHER, H. H.: Grundlagen einer exakten Histochemie der Fettstoffe. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1919**, Nr 43.

gesättigter und ungesättigter Fettstoffe vor: *Fettkohlenwasserstoffe* (z. B. Carotin, Lipochrome), *Fettalkohole* (z. B. Cholesterin, ein Terpen), *Fettaldehyde*, *Fettsäuren*, die Verbindung der *Fettsäuren* mit *Metallen* (Seifen), mit *Alkoholen* (Ester), und zwar mit *Fettalkoholen* (Fettalkoholester oder Wachse), mit *Glycerin* (Glycerinester), mit *Cholesterin* (Cholesterinester), Verbindungen mit *N-* und *P-haltigen Gruppen* (Lecithine). H. ESCHER hat die von ALTMANN (1893) stammende, von WLASSAK, L. SMITH, KAWAMURA geübte Methode der Prüfung auf Papierblättchen auf etwa 40 Fettstoffe und ihre Mischungen in über 10000 Versuchen angewandt, so daß er mit quantitativer Genauigkeit den 100000. Teil eines Grammes einer löslichen Substanz ohne Zuhilfenahme des Mikroskops, wohl aber durch ein der histologischen Technik angenähertes Verfahren prüfen konnte, in der Hoffnung, so die Spezifitätsbreite einer histologischen Methode zu finden.

Die Schwärzung des *Osmiumtetroxyds* (OsO_4) wird durch sämtliche ungesättigten Verbindungen, also keineswegs nur durch Fettstoffe erzeugt. Es ist ein echt chemischer (irreversibler) Reaktionsvorgang, der unter Bildung einer konstanten Phase, des schwarzen Osmiumdioxydhydrates vor sich geht. Gesättigte Säuren, wie Stearin- und Palmitinsäure, schwärzen sich nicht. Die Methode erfordert eine kritische Anwendung. Die Färbungen mit *Sudan III* (DADDI 1894), *Scharlach R* stellen einen völlig reversiblen Lösungsvorgang dar, der dem Prozeß des „Ausschüttelns“ analog ist. Das Lösungsmittel für diese Farbstoffe spielt bei der Färbung eine wichtige Rolle. Nur die Ester, insbesondere die Glycerin- und Cholesterinester, besitzen ein ausreichendes Aufnahmevermögen für Sudan. Nicht zur Darstellung gelangen Fettalkohole, Fettsäuren und Alkaliseifen. Dagegen nehmen die höher schmelzenden Glycerin-, Cholesterin- und Fettalkoholester bei höherer Temperatur (60–80° C) Sudan auf. Die Verwendung des *Nilblausulfates* (L. SMITH 1908) wird verworfen, da weder die Gesamtfärbung mit dem Farbstoff, noch die dabei auftretende Metachromasie bestimmte chemische Individuen kennzeichnen, andererseits eine Reihe von Stoffen, die nach ihrer Löslichkeit nicht zu den Fettstoffen gehören, eine Affinität zu Nilblau haben. Als praktisch wertvoll haben sich Kombinationen von *Fuchsin* und *Gentianaviolett* mit Phenol (ZIEHL-NEELSEN) oder Anilin (GRAM-WEIGERT) für den Nachweis von Fettsäuren erwiesen. Für den Chemiker und Histologen wichtig sind die *Farblacke*, die aus Fettstoffen durch Beizung mit Metallsalzen und folgende Färbung mit Beizenfarbstoffen entstehen. Die Verschiedenheiten im Verhältnis der einzelnen Fettstoffe und der verschiedenen Metallsalze sind so spezifisch, daß es sich um Bildung echter chemischer An- und Einlagerungsverbindungen handeln muß. Neben verschiedenen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren sind es vor allem die N- und P-haltigen Lecithine, die durch mannigfache Metallsalzaaffinitäten und besonders farbstarke Lackbildungen hervortreten. Hierzu gehört WEIGERTS *Markscheidenfärbung* (1884), bei der nach Behandlung mit Kalibichromat und Färbung mit Hämatoxylin ein tiefschwarzer Farblack entsteht, der gegen alkalische Ferricyanalkalilösung resistent ist. WEIGERT hatte auch Blei-, Zinn-, Zink-, Vanadium- und Kupfersalze geprüft, und empfahl dann besonders kombinierte Beizen (Bichromat, Chromfluorid, Kupferacetat). Eine *Metallsalzbeize* als histochemisches Reagens benutzte BENDA (1900) zum Nachweis von Fettsäuren und Seifen im Gegensatz zu Neutralfetten bei Pankreasfettgewebnekrose, wobei grünblaue Kupferseifen die Verseifungsherde anzeigen. Da die Eigenschaften des *Markscheidenmyelins* (Löslichkeit in Fettlösungsmitteln vor der Behandlung mit Bichromat, Bildung von Myelinfiguren, Doppelbrechung, Bildung von Farblacken) mit den Eigenschaften der *Lecithine* übereinstimmen, ist ihre Identität sicher. Lecithine erleiden aber leicht eine Zersetzung, und die abgebauten Lecithinstoffe büßen die Resistenz ihrer Bichromatlacke gegen die Ferricyanalkalilösung ein und verlieren diese Lacke beim Differenzieren. Also bedarf es für die positive Weigertreaktion eines unzersetzten Lecithins. L. SMITH fand, daß auch gesättigte und ungesättigte Fettsäuren Farblacke mit Resistenz gegen Ferricyanalkali bilden, aber von geringerer Farbtintensität (blau-lila). Chromlack-, Myelinfigurenbildung und Doppelbrechung haben nichts miteinander zu tun. Cholesterin und seine Ester bilden keine schwarzen Chromlacke. Die Bildung von Myelinfiguren ist nicht von einer Mischung von Cholesterin mit Fettsäuren abhängig. Solche Mischungen geben auch niemals typische Weigertlacke. Die Methode von VITTORIO MARCHI (1886), der Nachweis eines bestimmten Degenerationsstadiums des Myelins, beruht darauf, daß Lecithin nur einen gelbgrünen Farblton annimmt, während in der degenerierenden Nervensubstanz infolge der Spaltungsprozesse ungesättigte, durch OsO_4 schwärzbare Fettstoffe frei werden, indessen das Bichromat die Einwirkung des OsO_4 auf intaktes Lecithin verhindert. WEIGERTS und MARCHIS Methoden verhalten sich wie photographisches Negativ zu Positiv und ergänzen sich somit. Die Anlagerungsfähigkeit der Lecithine an Metallsalze, mit denen sie in Fett-

Lösungsmitteln schwerlösliche Verbindungen bilden, benutzte Ciaccio (1909) zur Darstellung der *Lecithine* in Geweben und Zellen. Nach Chromierung werden die ungeharteten Fettstoffe extrahiert und darauf die sitzengebliebenen Lecithine mit Sudan gefärbt. Wenn auch eine *bestimmte Farbreaktion* nicht mehr, aber auch nicht weniger gewertet werden soll als irgendeine andere Eigenschaft, wie Volumgewicht, Farbe, Brechungsvermögen, Löslichkeit, physiologische Wirkung, und erst die Feststellung mehrerer analoger Eigenschaften die Identität zweier Stoffe wahrscheinlich macht, darf man doch nach den vorliegenden Untersuchungen die verschiedenen Affinitäten der Gewebstoffe in weitgehendem Maße für die *histologische Analyse* der Gewebe herbeiziehen. So wird für eine einwandfreie Bestimmung der Spezifitätsbreite eine optisch wahrnehmbare Veränderung gefunden, die uns der Aufschlüsselung der physiologischen Funktionen der Zellen und Gewebe näherbringt.

Um die praktisch vorkommenden Fälle von Verfettung rasch unterzubringen und übersichtlich einzureihen, hat sich seit den Untersuchungen von KAWAMURA¹ (ASCHOFF²) folgende Einteilung bewährt:

1. *Exogene Fettbildung — Fettspeicherung — Fettinfiltration — Steatosis.*

1. Normale Fettspeicherung von Glycerin- und Cholesterinfettsäureestern und Lipiden.

2. Pathologische Fettspeicherung mit denselben Unterarten der Fettstoffe.

a) *Extracelluläre Ursachen:* α *Fettspeicherung durch Mästung (Fettmast)* mit aus der Nahrung (Fetten und Kohlehydraten) stammenden Fetten, die auf dem Weg des Chylus ins Blut oder durch die Pfortader in die Leber gelangen. β *Fetttransport:* Fettspeicherung durch Fettwanderung aus den Depots bei Hungerzuständen und Phosphorvergiftung. γ *Fettresorption:* Lokale Fettaufnahme durch Phagocyten oder Synthese bei Fettembolie aus absterbendem Gewebe am Rand von Nekrosen, Infarkten, Entstehung von Pseudoxanthomzellen und Fettkörnchenkugeln bei Erweichungen des Nervensystems, Resorption des Gallenblasenepithels. δ : *Dyskrasische Verfettung:* Fettspeicherung aus Ursachen, die im Gesamtstoffwechsel liegen, z. B. in Xanthelasmen. ϵ *Fettretention:* Fettspeicherung durch Fettverhaltung infolge von mangelhafter Oxydation bei Lungenphthise, Muskatnußleber, herabgesetzter Oxydation bei Alkoholwirkung.

b) *Intracelluläre Ursachen.* α *Progressive Fettinfiltration:* lokale und allgemeine *Fettsucht:* Fettspeicherung bei spezifisch erhöhter Zelltätigkeit, wozu alle lokalen und allgemeinen Formen der Lipomatosis, Adipositas, Polysarcie, aber auch das Xanthom und Xanthelasma gehören. β *regressive oder degenerative Fettinfiltration:* Fettspeicherung bei herabgesetzter Zelltätigkeit, was früher mit *Fettdegeneration* bezeichnet wurde. Diese Gruppe umfaßt unzählige Beispiele: Nieren-, Drüsenepithel, Endothel, Muskelfasern, Herzmuskel bei Anämien, lokale Anämien am Rand des Infarktes, ausgewanderte Leukocyten, die schlecht ernährt sind, Geschwulstzellen bei unzulänglicher Gefäßversorgung, Vergiftungen mit P. As. Bi, Stb, Chloroform und Jodoform, Alkohol: Folge der Entzündung durch Toxine, Zirkulationsstörung und Fieber, letzteres nach Analogie mit Verfettungen bei experimenteller Warmestauung; Zellschädigung bei erschwelter Oxydation bei Sauerstoffarmut in der Umgebung der Venen (Leber, Niere, Herz).

Wir finden manche Vorkommnisse in verschiedenen Gruppen: die P-Vergiftung bei dem Fetttransport und bei der toxisch herabgesetzten Zelltätigkeit, die Alkoholvergiftung bei der Fettverhaltung infolge herabgesetzter Oxydation und bei der toxischen Schädigung der Zellen, die Stauungsleber bei der Fettverhaltung wegen ungenügender Fettverbrennung und bei der Zellschädigung durch das sauerstoffarme Blut, das Xanthelasma, das man entweder vom Standpunkt des erhöhten Angebotes von seiten der Cholesterinämie oder der spezifisch erhöhten Zelltätigkeit auffassen kann. Das scheint uns den Wert dieser Einteilung zu erhöhen.

¹ KAWAMURA: Die Cholesterinesterverfettung. Jena 1911.

² ASCHOFF: Vorträge über Pathologie in Japan. Jena 1925.

II. *Endogene Fettbildung.* a) *Fettphanerosis:* Sichtbarwerden von gelösten oder unsichtbar fein verteilten Fettstoffen durch tropfige Ausfällung oder Konfluenz, wahrscheinlich erst in geschädigten oder abgestorbenen Zellen, nach Analogie des Versuchs, mit Pepsinsalzsäure, Magnesiumsulfat oder Salmiak in mikroskopisch fettfreien Geweben Tropfen und Neutralfett sichtbar zu machen. b) *Fettige Dekomposition* (Myelinosis) in toten Zellen durch Autolyse innerhalb und außerhalb des Körpers. c) *Fettige Metamorphose* aus eiweiß- oder kohlehydrathaltigen Reservestoffen.

Neuen Zuwachs hat die Fettfrage durch die Untersuchungen über *Cholesterinämie* erhalten. Das Serum ist reicher an Cholesterin bei Lipämie im Diabetes, ohne daß die Organe an Cholesterin abnehmen (REWALD¹), dann bei Nierenkrankheiten mit Azotämie (KOLLERT und FINGER²), bei Erkrankungen der Leber und Gallenwege, Ikterus, Weilscher Krankheit (STEFF³), bei Eklampsie. Nach Nebennierenexstirpation und im Hungerzustand trat Cholesterin aus seinen Lagern ins Blut (LOEWENTHAL⁴), doch scheint die Nebenniere nicht die Bildungsstätte, sondern der Stapelplatz und Verbraucher des Cholesterins zu sein. Ein Zusammenhang zwischen Cholesterinämie und Blutdrucksteigerung kann nicht festgestellt werden (CANTIERI⁵). Zahlreich sind die Versuche, eine Hypercholesterinämie durch Fütterung zu erzeugen (Alimentäre Ch.). So hat VERSÉ⁶ das Hauptgewicht auf die Fütterung von Cholesterin und Öl gelegt und erhielt dadurch anhaltende Fettblütigkeit, eine Dauerlipämie (bezw. Lipocholesterinämie) mit Fettansatz, auch nach Aussetzen der Cholesterinfütterung. Das Zusammenwirken von Cholesterinvermehrung und Zufuhr von Neutralfetten wäre zur Bildung der Ester notwendig, während jedes für sich ohne Lipämie bleibt. Mit Einspritzung von Cholesterin in Venen erzielt man Embolie und Thrombangitis obliterans (KLOTZ⁷), während subcutane Injektion nekrotisierende Entzündung mit wucherndem Granulationsgewebe, Riesenzellen mit doppelbrechenden Einschlüssen erzeugte (BASTEN⁸).

Nun haben sich Beziehungen zwischen *Cholesterinämie* und *Xanthom* ergeben, indem sich das Xanthom als Cholesterinablagerung im mesodermalen Gewebe erwies (ARNING und LIPPERMANN⁹), wie es nach FAHR auch eine lipämische Xanthombildung als Ausdruck mangelnder Lipolyse und dadurch bedingte Rückstauung des Fettes gibt. Experimentell glückte zwar nicht die Erzeugung eines richtigen tuberösen Xanthoms als Neubildung, wohl aber wenigstens eines Xanthelasma als entzündlicher regressiver Prozeß (HOESLI¹⁰). Besonders hat ANITSCHKOW¹¹ nach Cholesterinfütterung bei Kaninchen in der Umgebung von Fremdkörpern Ansammlung von Xanthomzellen mit doppelbrechenden Lipoiden bekommen, die sich als Makrophagen mit anisotropen Einschlüssen am 3. bis 4. Tag der Entzündung erwiesen.

Ferner ist ein Zusammenhang zwischen *Atherosklerose* mit *Cholesterinämie* festgestellt. So hat wiederum ANITSCHKOW nach monatelanger Fütterung mit in Öl gelöstem Cholesterin

¹ REWALD: Cholesteringehalt normaler und pathologischer Organe. *Biochem. Z.* **99** (1919).

² KOLLERT u. FINGER: Beziehungen der Nephritis zum Cholesterin-Stoffwechsel. *Münch. med. Wschr.* **1918**, Nr 30.

³ STEFF: Cholesteringehalt des Blutserums bei Krankheiten. *Münch. med. Wschr.* **1918**, Nr 29.

⁴ LOEWENTHAL: Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. *Beitr. path. Anat.* **61** (1915).

⁵ CANTIERI: Hypertension und Cholesterinämie. *Wien. klin. Wschr.* **1913**, Nr 42.

⁶ VERSÉ: Exp. Lipo-Cholesterinämie, *Beitr. path. Anat.* **63** (1917).

⁷ KLOTZ: Gefäßveränderung nach intravenöser Cholesterineinspritzung. *J. of med. research.* **33** (1915).

⁸ BASTEN: Subcutane Cholesterin-Einverleibung. *Virchows Arch.* **220** (1915).

⁹ ARNING u. LIPPERMANN: Essentielle Cholesterinämie mit Xanthombildung. *Z. klin. Med.* **89** (1920).

¹⁰ HOESLI: Exp. erzeugte Cholesterinablagerung. *Bruns' Beitr.* **95** (1914).

¹¹ ANITSCHKOW: Exp. Atherosklerose der Herzklappen. *Virchows Arch.* **220** (1915)
Atherosklerose beim Kaninchen. *Beitr. path. Anat.* **59** (1914) - Exp. erzeugte Ablagerung anisotroper Lipoidsubstanzen in Milz und Knochenmark. *Beitr. path. Anat.* **57** (1913).

oder mit Eidotter weißgelbe Flecken an der Mitrals und an den Semilunarklappen der Aorta bekommen, die an der Trikuspidalis und Art. pulmonalis fehlten; sie erwiesen sich als feintropfige Fettinfiltration von Bindegewebszellen, also als lokale Speicherung von Fett, das in der Hauptmasse aus Cholesterinverbindungen und Kalkseifen bestand. Die „weißen Flecken“ der Mitrals und Aortenklappen können also experimentell erzeugt werden. Zum erhöhten Cholesteringehalt des Blutes muß aber offenbar noch eine mechanische oder infektiös-toxische Schädigung der Gefäße hinzukommen. Die Mitwirkung dieser Hilfsmomente ist um so unentbehrlicher, je geringer der Cholesteringehalt des Blutes ist. Dagegen hatten sie allein ohne Erhöhung des Cholesteringehalts nicht diese Wirkung, was durch Blutdrucksteigerung nach Aortenverengerung, Suspension an den hinteren Gliedmaßen und Adrenalin geprüft wurde. Auch KNACK kam auf Grund von Fütterungsversuchen zum Ergebnis, daß einfache Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blut Atherosklerose nicht hervorruft, wenn nicht eine infektiös-toxische oder mechanische Schädigung der Gefäße dazukommt oder vorangeht¹ (vgl. Bd. 5, S. 1095; LEUFOLD (Cholesterinstoffwechsel) und für den ganzen Abschnitt Bd. 3, S. 160; SCHNITZ (Chemie der Fette); Bd. 3, S. 910; ROSA u. WEBER (Fermente der Verdauung); Bd. 4 (III, 2c); VERZÁR (Fette [Resorption]); Bd. 5, S. 606; JOST (Intermediärer Fettstoffwechsel und Acidosis).

Störungen des Kohlehydratstoffwechsels.

Zusammenfassende Darstellungen.

V. GIERKE, E.: Das Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels. Hab.schr. Jena 1905. — Physiologische und pathologische Glykogenablagerung, *Erg. Path.* **11** II (1907) (Lit.). — KLESTADT: Glykogenablagerung, *Erg. Path.* **15**, 21 (1911) (Lit.). — PELTGER, E. T. W.: Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit, 2. Aufl. Bonn 1905.

In die Störungen des Kohlehydratstoffwechsels haben wir nur spärlichen Einblick, da wir mikroskopisch weder Milch- noch Traubenzucker nachweisen können. Um so wertvoller ist uns der Nachweis des polymerisierten Saccharids, Glykogen (CL. BERNARD (1855), V. HENSEN (1857), das im tierischen Organismus eine ähnliche biologische Bedeutung besitzt wie die Stärke in der Pflanze, nämlich die eines Reservekohlehydrates [vgl. Bd. 3, S. 113 u. 910; Bd. 4 (III, 2c), Bd. 5, S. 469]. Seine Quellung in kaltem Wasser, die Opaleszenz seiner Lösung, seine Eigenschaft, nicht durch Membranen zu diffundieren, sein Verhalten gegenüber dem elektrischen Strom, nämlich Wanderung zur Anode, kennzeichnen dieses Polysaccharid als Kolloid, möge es nun von hohem Molekulargewicht oder von einfacher Zusammensetzung sein. Es zerfällt beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren in Traubenzucker, durch diastatische Fermente in Dextrin, Glucose, Maltose, wie auch umgekehrt die Synthese des Traubenzuckers zu Glykogen durch Fermente geschieht. Durch Hunger und Arbeitsleistung oder durch Tetanisierung der Muskeln durch Strychnin schwindet das Glykogen aus den Muskeln und der Leber, den wichtigsten Glykogenspeichern, denn das Glykogen ist unsere vornehmste Kraft- und Wärmequelle. Auch beim Zuckerstich und im Diabetes gibt die Leber ihr Glykogen ab. Neben Leber und Muskeln hat Glykogen eine weite Verbreitung in allen fetalen Organen, in der Placenta, im Uterusepithel, in den Leukoeyten (besonders eosinophilen und neutrophilen), in vielen Geschwülsten (Knorpel-Muskelgeschwülsten, Chorionepitheliom und Hypernephrom). In der prämenstruellen Phase findet sich Glykogen im Uterusepithel, im Stroma und in Leukoeyten und erreicht seinen Höhepunkt in der Deziduabildung. Besonders reich an Glykogen ist das Reizleitungssystem des Herzens und die Epithelkörperchen. Toxische und zirkulatorische Störungen führen zu Glykogenvermehrung, so in den Leukoeyten bei

¹ Zu dieser Frage: ROTTSCHILD: Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. *Beitr. path. Anat.* **60**. — WALKER, L. u. W. HUECK: Chemische und morphologische Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus. *Arch. f. exper. Path.* **74** (1913); **77** (1914). — CHALATOW, S. S.: Atherosclerose Verfettung bei weißen Ratten. *Zbl. Path.* **25** (1914). — Flüssige Krystalle. *Frankf. Z. Path.* **13** (1913). — Experimentelle Cholesterinlebererkrankung. *Beitr. path. Anat.* **57** (1913). — Xanthomatose. *Virchows Arch.* **217** (1914). — Dazu über Cholesterinstoffwechsel: THANNHAUSER, S. J. *chem. Teil.*, HUECK, W. *physiol. Teil.*, VERZÁR, M. *(morphol. Teil.)*, *Lit. D. path. Ges. Würzburg* 1925.

Infektionskrankheiten, in emigrierten Leukocyten, in entzündeten Gebieten und am Rande des Infarkts, wo auch fixe Gewebszellen, Bindegewebszellen, Endo- und Epithelien glykogenhaltig sind. Glatte Muskeln speichern in der Ruhe Glykogen, wie z. B. der Sphincter iridis bei Atropinlähmung. Ähnlich wie das Fett hat wohl auch das Glykogen Beziehungen zu präexistenten Strukturelementen der Zelle, zu Granula und Mitochondrien, wie es ARNOLD für die Leber, den Muskel, Knorpel, die Nieren, Magen und Darm gezeigt hat, manchmal auch zum Kern. Nach der Funktion könnte man das *Depotglykogen* in den Glykogenspeichern Leber und Muskeln als ein *labiles Glykogen* unterscheiden von einem mehr *stabilen* oder *Funktionsglykogen* in den Knorpelzellen und dem geschichteten Epithel, wo es als Reservestoff in Geweben lagert, die dem Blutstrom entrückt sind. Ein besonderes Gewicht legt der Pathologe auf die Glykogenablagerung in der diabetischen Niere, wo es sich in den Epithelien der HENLEschen Schleifen und der Übergangsabschnitte von den Hauptstücken zu den Schleifen, gelegentlich auch in Glomeruluskapseln und im Lumen der Harnkanälchen findet: denn dieser Befund scheint mit großer Sicherheit für Diabetes zu sprechen, wichtig genug in Fällen, wo man nur noch die Niere, aber keinen Harn mehr zur Stütze der Diagnose besitzt. Der mikroskopische Nachweis des Glykogens ist zuerst 1883 EHRLICH durch Braunfärbung mit Jod gelungen, die mehrfach umgeändert worden ist. Am meisten hat sich BESTs Carminmethode bewährt, wobei Carmin mit Kaliumcarbonat und Chlorkalium zubereitet wird, was für einen bestimmten kolloiden Zustand der Mischung spricht. Um die störenden Diffusionsvorgänge zu vermeiden, die zu falschen Bildern führen, hat NEUKIRCH die zur Fixierung verwendeten Flüssigkeiten Sublimat, Alkohol, Formol mit Dextrose gesättigt. Um Glykogen nachzuweisen, muß man berücksichtigen, daß die fermentative Zersetzung in Traubenzucker in der Leber schon agonal beginnt und in den ersten Stunden nach dem Tod fortschreitet, daß man zuverlässige Ergebnisse also nur am lebensfrischen Gewebe erhält, das man in absoluten Alkohol oder in mit Dextrose gesättigte wäßrige Fixierungsmittel legt. Glykogenfunde im Gewebe sind wohl sicher nicht von einheitlicher Bedeutung. So kann der Glykogengehalt einer Zelle bald eine *Herabsetzung*, bald eine *Steigerung des Stoffwechsels*, bald *Resorption*, bald einen *Abbauprozess* bedeuten, wobei sich manchmal Beziehungen zwischen Glykogen und Fetten zu erkennen geben. So ist unser geläufiges Beispiel vom Glykogen in der Diabetesnieren wahrscheinlich als Resorption und Speicherung oder Ablagerung zu verstehen, indem die Epithelien der HENLEschen Schleifen den Zucker aus dem Harn resorbieren und zu Glykogen polymerisieren, und dieses Ablagern, wobei man vielleicht an die synthetische Wirkung der Adsorption des Chondrioms der Zelle denken darf, nach den Grundsätzen der Kolloidchemie. Man könnte also höchstens von einer *Glykogeninfiltration*, kaum von einer *Degeneration* sprechen, wie es wohl früher geschehen ist. Das zeigt sich auch darin, daß man nach Analogie mit der Verfettung auch hier von allgemeiner und lokaler *Glykogenspeicherung*, einem *Glykogentransport* (im Diabetes), *Glykogenretention* aus extracellulären Ursachen spricht. Die vielfachen Berührungen zwischen Glykogen- und Fett-haushalt geben sich auch in den Beziehungen zwischen Fettsucht, Diabetes und Lipämie zu erkennen (s. Bd. 3, S. 113: BERGMANN [Kohlehydrate]; Bd. 5, S. 469: ISAAC u. SIEGEL [Intermed. Kohlehydratstoffwechsel]).

Störungen des Mineralstoffwechsels.

Verkalkung.

Zusammenfassende Darstellungen.

ASCHOFF, L.: Erg. Path. **8** (1902). — RICKER: Verkalkung und Steinbildung. Ebenda **3** (1896). — SCHMIDT, M. B.: Kreb-Marchands Handb. d. allg. Path. **3** 11 (1921). Leipzig: S. Hirzel. (Lit.) — SCHULTZE, W. H.: Verkalkung. Erg. Path. **14**, 1 (1910).

Unter den Störungen des *Mineralstoffwechsels* tritt die *Verkalkung*, die *Versteinigung* (Petrification) hervor. VIRCHOW sprach einst von erdiger Metamorphose, Verindung, von kalkiger Degeneration und warnte vor Verwechslung mit Verknöcherung als einem aktiven Vorgang, während die Verkalkung ein passiver sei. Bei beiden ist das verhärtende Material [kohlenaurer (CaCO_3) und phosphorsaurer Kalk ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) mit Spuren von Magnesiumsalzen] chemisch ein und dasselbe, doch herrscht biologisch der größte Gegensatz, da die Petrifikation die vitale Leistung aufhebt, mit regressiven Metamorphosen degenerativen Charakters verbunden ist, während die Zahn- und Knochenbildung im Dienst erhöhter Leistung zum Nutzen von Funktion und Leben geschieht. Aber die *Bedeutung der Kalksalze* im Haushalt geht über die Erzielung großer Härte der Stützsubstanzen hinaus. Sie sind den Zellen unentbehrlich, für die Entwicklung der Eier niederer Tiere im Meerwasser notwendig, wie J. LOEBS¹ und HERBSTS² Versuche lehren, sie wirken der Hämolyse durch Amylalkohol, Thymol, NaCl, Saponin entgegen (MACCALLUM³, HOEBER⁴), steigern die Phagocytose der Leukocyten (HAMBURGER, DE HAAN⁵), verhalten sich Na-Salzen gegenüber antagonistisch, indem das Ca-Ion die Permeabilität der kolloiden Grenzmembranen der Zellen gegen schädliche Ionen verringert. Außerdem dichtet es das Gefäßendothel ab, hemmt die Erregung der Gehirnrinde, reguliert die neutrale Reaktion der Körperflüssigkeit durch Ausscheidung des Säureüberschusses durch den Darm und aktiviert das Fibrinferment. Der Kalk wird durch Dickdarm, Nieren, Gallenblase, Speicheldrüsen ausgeschieden. Die gewöhnliche Nahrung deckt den täglichen *Kalkbedarf* des Erwachsenen von 1–1.5g. Da aber der wachsende Organismus größerer Kalkzufuhr bedarf, treten bei kalkarmer Nahrung Störungen ähnlich der Rachitis auf (MIWA und STOELTZNER⁶, DIBBELT⁷). Einen *Kalkspeicher* wie die Milz für Eisen, die Leber für Glykogen und Fett, kennen wir nicht, doch ist der Knochen ein Kalkdepot. Kalksalze stehen im Blute immer zur Verfügung. Eine alimentäre Überladung des Blutes wird durch erhöhte Ausscheidung ausgeglichen und führt nicht zur Ausfällung. Zwischen Darm und Niere besteht ein vikariierendes Verhältnis. Der Ausscheidungsweg hängt ab von der Nahrung, indem reichliche Phosphorsäure die Ausscheidung durch den Darm, NaCl die Ausscheidung durch die Nieren steigert. Die Abhängigkeit des Kalkstoffwechsels von Thymus und Parathyreoidkörpern sei hier nur gestreift.

Die *chemische Zusammensetzung* im Knochen ist beim Wirbeltier und Menschen sehr konstant. Die Kalksalze sind im Blut und in Gewebsflüssigkeiten in Lösung gehalten, und zwar ans Serum gebunden, worin doppelt soviel Tricalciumphosphat gelöst wird als in Wasser vermöge des kolloiden Eiweißes und der CO_2 , daher alle Eiweiß fällenden und verringernden Vorgänge zur Abscheidung des Kalkes führen. Die Erklärung der physiologischen Verkalkung des Epiphysenknorpels schwankt zwischen der Fixation der Calciumionen oder der Kalksalze einerseits und der Bindung durch rein chemische oder physikalisch-chemische Vorgänge andererseits. Die Basophilie des petrifizierten Knorpels an der Epi-

¹ LOEB, J.: Oppenheimers Handb. d. Biochemie 2 (1910) — Beitr. Physiol. (Festschrift v. A. FICK.) 1899.

² HERBST, K.: Untersuchungen an Echinideneiern. Arch. Entw.mechan. 9 (1900).

³ MACCALLUM: Erg. Physiol. 7 (1908).

⁴ HOEBER, R.: Hämolyse. Pflügers Arch. 166 (1917).

⁵ HAMBURGER u. DE HAAN: Phagocytose. Biochem. Z. 24 (1910).

⁶ MIWA u. STOELTZNER: Über die bei jungen Hunden durch kalkarme Fütterung entstehende Knochenkrankung. Beitr. path. Anat. 24 (1898).

⁷ DIBBELT: Die Bedeutung der Kalksalze für die Schwangerschafts- und Stillperiode und der Einfluß einer negativen Kalkbilanz auf den mütterlich-kindlichen Organismus. Beitr. path. Anat. 48 (1910).

physengrenze spricht für saure Reaktion, die durch Phosphor-, Chondroitin-schwefelsäure oder Fettsäuren bedingt sein kann, doch ist der Phosphorreichtum nicht maßgebend für den Grad der Verkalkung. Im ganzen sprechen die positiven Grundlagen weniger für eine chemische Fixierung durch Säuren als für physikalische Vorgänge (PFAUNDLER¹). Salzlösungen brachten eine elektive Affinität zu Leimplatten zur Geltung. Und Knorpel nimmt aus Chlorcalciumlösungen mehr Calcium als Chlor auf, was der Adsorption kristalloider Stoffe durch Kolloide entspricht. Da abgetöteter und sterilisierter Knorpel sich mit Kalk imprägnieren wie das Skelett, ist die Mitwirkung eines Lebensvorganges fraglich (WELLS²). Die Ausfällung des Kalkes wird durch Schwankungen im CO₂-Gehalt des Blutes und der Gewebsflüssigkeiten herbeigeführt, und zwar sättigt sich der Knorpel bei CO₂-Reichtum mit Kalksalzen, um bei CO₂-Armut der Lymphe und der Gewebsflüssigkeiten auszufallen³.

Ob die Verkalkung *pathologisch* sei, ist eine Frage der Heterometrie, Heterotopie und Heterochronie. Sie kann in Weichteilen, in Zellen und Inter-cellularsubstanz, in Sekreten und Gerinnseln geschehen, und es läßt sich die Umwandlung feinsten Körnchen zu homogenen Massen verfolgen. Der physiologische Gehalt der Gewebe an gelöstem Kalk ist zu unbedeutend, um die Verkalkung etwa als Folge physikalisch-chemischer Änderung in der Zelle zu begreifen. Im allgemeinen nimmt die Inter-cellularsubstanz mehr Kalk auf als die Zellen. Nach intravenösen Einspritzungen von Kalksalzen sah ROEHL⁴ im Epithel der gewundenen Harnkanälchen die Granula an der Fixation des Kalkes beteiligt. Ob nach einstündiger Abklemmung der Nierenarterie die darauffolgende Kalkabscheidung in den Zellen wieder schwindet und die Niere zur Norm zurückkehrt (v. WERRA⁵) oder ob nach Abstoßung der verkalkten Zellen die Regeneration neue Zellen schafft, (LANGHANS⁶) ist noch unentschieden. Die Auffassung einer dystrophischen Verkalkung als die wahrscheinliche spräche für den Untergang der Zellen.

Meistens nähert sich die *chemische Zusammensetzung* der pathologischen Verkalkung derjenigen des Knochens mit 85–90% Calciumphosphat, 10–15% Calciumcarbonat, 1–1,75% Magnesiumphosphat. Eine Ausnahme bildet die Verkalkung der Fettgewebsnekrose, die neben Phosphat und Carbonat 30% Kalkseifen führt. Doch auch hier findet langsame Annäherung an das gewohnte Verhältnis statt. Dafür maßgebend ist der konstante Gehalt der Gewebsflüssigkeiten an den Kalksalzen, also die Beschaffenheit und die Bedingungen der Umgebung, nicht die Bildung bestimmter chemischer Verbindungen.

Den meisten pathologischen Verkalkungen liegt eine Ernährungsstörung zugrunde (*dystrophische V.*), wodurch das Gewebe fähig wird, den gelösten Kalk auszufällen, ohne daß der Kalkgehalt des Blutes verneuert zu sein braucht. Dann ist es möglich und durch intravenöse und intraperitoneale Injektion von Kalklösungen erwiesen (TANAKA⁷, KATASE⁸), daß gesunde Gewebe bei Über-

¹ PFAUNDLER: Jb. Kinderheilk. **60** (1904).

² WELLS: Calcification and Ossification. Arch. int. Med. **7** (1911) (Chem. Pathology, 2. Aufl. Philadelphia 1914).

³ Nach der Theorie von FREUDENBERG und GYÖRGY zerfällt der Verkalkungsprozeß in 3 Phasen: In der 1. Phase vereinigt sich die organische Substanz mit dem Ca zu einer Verbindung, in der 2. Phase lagern sich der Kalkeiweißverbindung Phosphorsäure und Kohlensäure an, und in der 3. Phase scheidet sich aus der so entstandenen Eiweiß-Calcium-Phosphat- bzw. Carbonatverbindung das Calciumphosphat bzw. -carbonat wieder ab. Erg. inn. Med. **24** (1923); vgl. ds. Handb. Bd. VII, Salzstoffwechsel und Mineralstoffgehalt.

⁴ ROEHL: Verkalkung der Niere. Beitr. path. Anat. **7**, Suppl. (1905).

⁵ v. WERRA: Verkalkung der Niere. Virchows Arch. **88** (1882).

⁶ LANGHANS, TH.: Dtsch. Z. Chir. **22** (1885) — Virchows Arch. **189** (1907).

⁷ TANAKA: Kalkresorption und Verkalkung. Biochem. Z. **35** (1911); **38**, (1912).

⁸ KATASE: Beitr. path. Anat. **57** (1914) — Über experimentelle Kalkmetastase. Bern 1916.

sättigung des Blutes und der Gewebsflüssigkeiten mit Kalk, wie z. B. bei Erkrankungen des Skeletts, verkalken (*Kalkmetastase* VIRCHOW) oder schließlich auch durch kolloide Veränderung des Blutes (*Kalkgicht*, M. B. SCHMIDT).

Die Voraussetzung für die Ausfällung des Kalkes bei der *dystrophischen Verkalkung* ist die Nekrose oder Nekrobiose, oder zum mindesten eine *Ernährungs- oder Stoffwechselstörung*, oder hyaline Umwandlung des Bindegewebes, der Thromben und Exsudate. Unter den Nekrosen sind es besonders die tuberkulöse Verkaskung in Lungen und Lymphdrüsen, die typhösen Nekrosen der Ilcoecöcaldrüsen, nekrotische Myome, extrauterine abgestorbene Früchte, Fettgewebse nekrosen des Pankreas und seiner Umgebung, nekrotische Lipome, allenfalls noch Infarkte und selten Nekrosen bösartiger Geschwülste, die zur Verkalkung neigen. Viel erörtert sind LITTENS¹ Versuche: *Abklemmung der Nierenarterie* während 1–2 Stunden, worauf 24 Stunden nach Lösung der Ligatur die Verkalkung des Epithels beginnt, bis das ganze Organ in einen steinernen Knoten verwandelt ist. Nach einstündiger Abklemmung (v. WERRA) soll die Verkalkung zurückgehen und die Niere wieder normal funktionieren. v. KOSSA² erhielt nach Unterbindung von Arterie, Vene und Ureter nach 3 Wochen eine völlig versteinerte Niere. Von *Giftwirkungen* sah SAIKOWSKY Kalkablagerungen nach subcutaner Injektion von Sublimat beim Kaninchen. Ähnliche Wirkungen erfolgen auf Bi. Aloin, P, neutrales chromsaures Kali, Glycerin, Cuprum sulfur., Jodnatrium, Jodoform, und zwar werden die nekrotischen Epithelien der gewundenen Harnkanälchen einzeln oder zu Zylindern zusammengeballt inkrustiert, während bei den letzten 3 Giften die Leber eine nach dem Centrum der Läppchen zunehmende feinkörnige Ablagerung zeigt. Die verkalkten Zellen in der Sublimatniere lösen sich ab und werden durch Regeneration ersetzt, wobei Riesenzellen und Synzytien entstehen können. Bei der Sublimatvergiftung kommt hinzu, daß die Nekrose des Dickdarms die Kalkausscheidung hemmt, wodurch die Kalkausscheidung durch die Niere wächst und dadurch die Neigung zur Ausfällung gesteigert wird.

Dann kann die Ablagerung in verändertes oder entzündlich neugebildetes lebendes *Bindegewebe* erfolgen, wodurch die bekannten Herz- und Pleurapanzer, der senile Kalkinfarkt der Niere, die Verkalkung der Herzklappen bei chronischer Endokarditis, Strumaknoten, Verhärtungen der Gallenblasenwand entstehen. Der sog. Zuckerguß der Milzkapsel, die Wand entzündeter Schleimbeutel und Hydroceelen können so verkalken. Auf dem Boden des *Hyalins* verkalken das Stroma und die Gefäße in Strumen, Gefäße in Lymphdrüsen und in Geschwülsten.

Auch für die pathologische Verkalkung werden jetzt eher *physikalisch-chemische Kräfte* geltend gemacht, während man früher die Änderung der Löslichkeitsbedingungen für den Kalk durch Abnahme der CO₂, Steigerung der Alkaleszenz der Gewebe durch NH₃-Bildung infolge der Nekrose, das Auftreten chemischer Substanzen mit Affinität zu Calcium verantwortlich machte. Gegen solche Alkaleszenz spricht freilich die saure Reaktion nekrotischer und autolytischer Gewebesteile, es liegt also ein saures Substrat der Verkalkung vor. Als „*Kalksalzfänger*“ gelten besonders Eiweißkörper, die Kalkalbuminate bilden. Besonders sollte *Koagulationszuckerose* in diesem Sinne wirken. Aber das Vorkommen von Albuminaten der Metalle und des Calcium werden überhaupt angezweifelt.

Bei der *Fettgewebse Nekrose* des Pankreas und seiner Umgebung (LANGERHANS³) findet man Schollen und Kugelschalen von Kalkseifen an Stelle der Öltropfen in den Fettzellen. Sie bestehen aus Fettsäure-Krystallen und fettsaurem Kalk.

¹ LITTENS: Virchows Arch. 83 (1881) — Z. klin. Med. 1 (1880).

² v. KOSSA: Über die im Organismus künstlich erzeugten Verkalkungen. Beitr. path. Anat. 29 (1901).

³ LANGERHANS, R.: Virchows Arch. 122 (1890); 130 (1892).

Der Pankreassaft spaltet das Fett, wobei Fettsäuren ausgefällt werden und diese binden den Kalk des Blutes. Hier dürfen die Fettsäuren als chemische *Kalksalzfänger* gelten. Ein ähnlicher Vorgang führt zur Versteinerung von Lipomen. Aber es geht wohl nicht an, diesen Vorgang so zu verallgemeinern, daß man ihn aller pathologischen Verkalkung zugrunde legt (KLORZ), denn reine Kalkseifen ohne Phosphat und Carbonat sind nicht sicher festgestellt.

Das gemeinsame der angeführten Gewebszustände ist das Vorhandensein eines *geronnenen kernlosen Protoplasma* oder einer *derben homogenen* und *hyalinen Zwischensubstanz*. Im Gegensatz zu Amyloid übt Hyalin eine Anziehungskraft auf Kalk. Fast allen dystrophischen Verkalkungen liegen entweder *Nekrosen* oder *hyaline Gewebe* zugrunde.

Das Morphologische und Besondere müssen wir in einer kurzen Übersicht doch streifen. An den Blutgefäßen kann die Verkalkung ganz isoliert die elastischen Fasern treffen, und zwar in den Beckengefäßen schon vom 1. Lebensjahr an. Vielleicht liegt die Anziehung im homogenen Charakter der Fasern. Bei der Atherosklerose übt der hyaline Zustand der Intima, die Nekrose und fettige Degeneration diese Anziehung auf die Kalksalze. Wir treffen also wieder die beiden Bedingungen der regressiven Metamorphose der Zellen und die homogenen Zwischensubstanzen. Die Verkalkung der Uterinarterien in der Involution ist an das basophile Hyalin der Gefäße gebunden. Die von VIRCHOW schon beschriebene borstenartige stachelige Beschaffenheit verkalkter kleiner Hirngefäße wurde auf kolloide Degeneration bezogen (MALLORY¹), aber nicht ohne Widerspruch (HANSEMANN²). In seltenen Fällen kommt sie als Kalkmetastase vor. Eine isolierte Verkalkung der Ganglienzellen bei Encephalitis, Poliomyelitis, Comotio cerebri (schon nach 13 Tagen) in den sog. „gelben Flecken“ ist öfter beschrieben und abgebildet worden. Größere steinartige Kalkeinlagerungen in die weiße und graue Substanz in Form konzentrisch geschichteter Konkreme bei Angiomen und racemösen Aneurysmen der weichen Häute haben wohl auch dystrophischen Charakter. In verkalkten peripheren Nerven, die man in einem syphilitischen Kehlkopf antraf, fand sich der Kalk in den Achsenzylindern und Markscheiden. In der äußeren Haut fand man multiple oder solitäre Steinchen im Anschluß an Atherome, Dermoiden, an den Streckseiten der Unterschenkel. Die Verkalkung der Alveolenwand in der Lunge kann eine dystrophische oder metastatische sein und macht die Lunge spröde und tuffsteinartig. Der Kalk liegt in der Alveolenwand oder in den elastischen Fasern, auch in Capillaren und Alveolenepithel. Bei Stauungsinduration können die Alveolenwände (besonders die elastischen Fasern) inkrustiert sein. Die Petrifikation von Infarkten ist zweifellos dystrophisch. Die Disposition der elastischen Fasern zur Verkalkung hat M. B. SCHMIDT im Versuch gezeigt: 12 Stunden nach einer Injektion von Calcium aceticum am Meerschweinchen fand sich Kalk in den elastischen Fasern der Alveolarsepten und der Wände der kleinen Bronchien. Die Verkalkung des Myokards tritt idiopathisch oder als Teil einer verbreiteten Verkalkung auf. Der Kalk sitzt in der Muskelfaser selbst, die nach Lösung der Körnchen homogen, schollig, ohne Querstreifung zurückbleibt. Ähnliches sieht man auf Grund toxischer Nekrose bei Diphtherie neben Nierenentzündung nach Art der Kalkgicht. Recht selten ist Verkalkung der Körpermuskeln (in Laparotomieernärdern und Muskelschwielen). Eine metastatische Veränderung ist die Verkalkung der Leberzellen bei Ostitis femoris, Arthritis tuberculosa, Knochenzerstörung überhaupt; eine dystrophische Verkalkung der Leber ist bei Stauung und Infektionskrankheiten bekannt.

Viel besprochen ist der *Eisengehalt* verkalkter Teile. Unzweifelhaft bestehen Beziehungen zwischen Kalk und Eisen. Sicher imbibiert sich der Kalk mit Eisen aus Konservierungsflüssigkeiten oder aus den Gewebsflüssigkeiten. Aber es ist zu weit gegangen, die Eisendurchtränkung als Kunstprodukt zu erklären. Bei niederen Tieren: Würmern, Krustern, Mollusken, Fischen, Amphibien, in Zahn- und Skeletteilen scheint das Eisen der Festigung schützender und stützender Teile zu dienen und vermittelt vielleicht eine bessere Bindung der Kalksalze. Die Eisenablagerung ist oft ein Vorläufer der Verkalkung, es scheint, als bereite die Durchtränkung mit Eisen das Gewebe für die Aufnahme der Kalksalze vor, besonders bei fortschreitender Ossification, Osteophyten, im Callus, Rhachitis, Osteomalacie. Dystrophische Verkalkung ist gegenüber Eisen sehr unbeständig³.

Mit *Kalkmetastase* bezeichnete VIRCHOW⁴ 1855 Zustände, wo Kalk im Skelett resorbiert, dann transportiert und schließlich abgelagert wird (*Kalktransport*).

¹ MALLORY: J. of Path. 3 (1896).

² HANSEMANN, D. v.: Dtsch. path. Ges. 2 (1899).

³ Siehe Eisenstoffwechsel, ds. Handb. Bd. VII, 1.

⁴ VIRCHOW, R.: Kalkmetastase. Virchows Arch. 8 (1855).

Die resorbierenden Vorgänge knüpfen sich an tuberkulöse Caries, Tumoren des Knochens, weniger Osteomalacie, und die Ablagerung geschieht besonders in Lunge, Magenschleimhaut, Nieren, Blutgefäßen, seltener im Herzmuskel, Darm und in der Leber. Ist die Niere geschädigt (nephritisch oder amyloid) und beseitigt den Kalküberschuß des Blutes nicht, so wird die Ablagerung befördert. Die von der Kalkmetastase betroffenen Organe haben das gemeinsam, daß sie Orte der Säureausscheidung (KÜTTNER¹, ASKANAZY²) sind (Kalkretention). Im Magen ist es das Stroma der Drüsenschicht im Bereiche der Belegzellen (Salzsäurebildner) ausschließlich im Fundus. Von Blutgefäßen kommen die mit CO₂-armem Blut (Arterien des großen Kreislaufs und Lungenvenen) in Betracht. Die Lunge scheidet CO₂, die Niere Harnsäure aus. Durch Säureabgabe nimmt die Alkaleszenz zu und bestimmt die Ausfällung der Kalksalze, die durch Dystrophie begünstigt wird (z. B. Lungeninfarkt). Wir unterscheiden nach M. B. SCHMIDT, dessen ausführlicher und sorgfältiger Darstellung dieser Abschnitt der Verkalkung folgt, verschiedene Gruppen: 1. vollkommene Fälle: Skelettzerstörung, degenerative oder entzündliche Nierenerkrankung, Verkalkung an den typischen Orten; 2. Skelettzerstörung, Organverkalkung ohne Nierenstörung; 3. Nierenerkrankung und Organverkalkung ohne Skelettzerstörung; 4. Organverkalkung in typischer Form ohne Skelettzerstörung und ohne Nierenerkrankung.

Sicher kann eine Petrifikation durch *Kalküberschuß im Blut* ohne regressive Veränderung der Gewebe entstehen. Intraperitoneal, subcutan, intermuskulär eingeführte Kalksalze werden nicht am Ort der Einspritzung, sondern in einiger Entfernung ausgefällt, also findet eine Resorption statt. Nach TANAKA und KATASE können normale Gewebe bei einem gewissen Kalküberschuß im Blut ohne Mitwirkung anderweitiger Veränderung, also auch ohne Nierenerkrankung verkalken. Aber in diesen Versuchen verkalkten Muskeln und Myokard, nicht die klassischen Organe der menschlichen Metastasen. Bei Osteomalacie steigt der Kalkgehalt des Harns, und es können sich freie Kalksteine in den Harnwegen bilden, und bei Rhachitis verarmt das Skelett an Kalk bei Zunahme des Kalkes in gewissen Weichteilen (Leber und Muskeln). Die Mitwirkung der Nierenerkrankung an der Metastase erklärt sich durch Verringerung der Kalksekretion. — KATASE erhielt eine der menschlichen ähnliche Metastase nach Unterbindung des einen Ureters und Exstirpation der anderen Niere und Injektion von Kalksalzen ins Blut, ebenso nach Vergiftung mit Cantharidin und Uran. Es sind Fälle von Metastase in den klassischen Organen bei Nephritis, aber ohne Skelettzerstörung beobachtet, es kommt also der Nephritis ein begünstigender Einfluß auf die Ausfällung der Kalksalze zu. Dabei überschreitet die Menge des gelösten tertiären Kalkphosphates die Löslichkeitsgrenze der wässerigen Lösung, weil sie von seiner Adsorptionsverbindung mit dem kolloiden Eiweiß abhängig ist, da das letztere fallungshemmend wirkt. Die Nephritis verringert aber das Eiweiß im Blut, und die Änderung im kolloidalen Eiweißbestand des Blutes setzt die Löslichkeitsbedingungen für den Blutkalk herab, weshalb er sich in empfänglichen Organen abscheidet, ohne daß dazu eine Vermehrung der Kalkmenge durch Knochenzerstörung nötig wäre. M. B. SCHMIDT, dem wir hier ganz folgen, setzt diese Bedingungen der Metastase, die Abscheidung der Kalksalze in gesunden, dafür physiologisch disponierten Organen bei Veränderung des Kalkstoffwechsels, in Parallele mit dem Verhalten der Urate bei echter Gicht und schlägt deshalb für diese Art *dyskratischer* Verkalkung den Namen *Kalkgicht* vor, der sich seither auch eingebürgert hat. Damit ist eine passende Einteilung der Verkalkungen gewonnen in solche mit *regressiver Ernährungsstörung* der Gewebe bei normalem

¹ KÜTTNER: Virchows Arch. 55 (1872).² ASKANAZY, M.: Dtsch. path. Ges. 1914.

Kalkstoffwechsel (*dystrophische*) und solche mit Veränderung des *Kalkstoffwechsels* bei gesunden Geweben (*dyskratische*, oder *Kalkgicht*) oder beide vereint. Ferner kennt man noch eine Kalkablagerung in eine Gewebsart (*Calcinosis interstitialis*) (KRAUSE¹) oder *Calcinosis universalis* (VERSÉ²) an Fingern, Ellbogen, Schultern, Hüftgelenk, am Ansatz der Sehnen und Fascien, ähnlich den Gichtknoten (Kalksucht).

Die Kalksalze können durch CO₂ wieder aufgelöst werden und verschwinden. Sie können das vorher normale Gewebe abtöten, vor allem einzelne Zellen, brauchen andererseits Interzellularsubstanzen nicht zu schädigen. Sie reizen die Umgebung zu reaktiven Infiltrationen mit Lymphocyten und bindegewebigen Kapselbildungen und regen die Entstehung von unspezifischem Knochengewebe in jeglichem Bindegewebe an, ganz unabhängig vom Skelett, wie in Herzklappen, Arterien, Schilddrüse, Lymphknoten, Tonsillen Phlebolithen, Uterusmyomen.

Der mikroskopische *Nachweis des Kalkes* geschieht im ungefärbten Präparat durch seine starke Lichtbrechung, durch seine Löslichkeit in Säuren, wobei sich der kohlensäure Kalk durch Entweichen von CO₂-Bläschen zu erkennen gibt, die bei phosphorsaurem Kalk fehlen, während mit Schwefelsäure sich Gipskrystalle bilden und bei Zusatz von Salzsäure und oxalsaurem Ammonium Oktaeder von oxalsaurem Kalk entstehen. Hämatein oder Hämatoxylin färben den Kalk dunkelblau (LEUTERT³), doch muß man zuvor Eisen- und Magnesiumsalze durch Oxalsäure entfernen, weil diese mit Hämatoxylin sich auch blau färben (ROEHL). Auch WEIGERTS Hämatoxylin (Markscheidenfärbung) ist verwendet worden. Phosphorsaurer Kalk wird mit Silbernitrat nachgewiesen, wobei zuerst gelbes Silberphosphat entsteht, das unter Einfluß des Lichtes zu metallischem Silber reduziert wird (v. Kossa). Außerdem ist phosphorsaurer Kalk in salpetersaurer Lösung von molybdänsaurem Ammonium dunkelblau gefärbt worden. Außer Silber haben Blei, Kobalt, Kupfer, Eisen Affinitäten zum Kalk, was für makro- und mikrochemische Reaktionen verwendet worden ist.

Auch in diesem Abschnitt sind wir dem Begriff der *Degeneration* eigentlich nur bei der *dystrophischen Verkalkung* begegnet, wo uns der Kalk als ein Stoff der *Ablagerung* und *Ausfällung*, der *Speicherung* gleichsam den zufälligen Exponenten, den Anzeiger des Unterganges bedeutete. Ja, wir haben gesehen, daß in gewissen Stadien der Zustand wieder rückgängig gemacht werden kann und nicht schlechthin zum endgültigen Tod des Gewebes führen muß. Oder endlich ist die Verkalkung die Einleitung zur *Verknöcherung*, zur Knochenneubildung, also zu *progressiven Prozessen*.

Die Ablagerung der harnsauren Salze überlassen wir dem Bd. 5, S. 1047, Abschnitt THANNHAUSER: Nucleinsäurestoffwechsel (inkl. Gicht).

Die Nekrose, der örtliche Tod.

Zusammenfassende Darstellungen.

ERNST, P.: Tod und Nekrose, allgemeiner und örtlicher Tod. Handb. d. allg. Path. v. KREHL u. MARCHAND, 3. 2. Leipzig 1921. (Lit.) LUBARSCH, O.: Brand. In Eulenburgs Realenzyklopädie, 4. Aufl. 1907. — RECKLINGHAUSEN, FR. v.: Handb. d. allg. Path. d. Kreislaufs und der Ernährung. Stuttgart 1883.

Beim Makroorganismus des menschlichen Körpers, wie am Mikroorganismus der Zelle ist der Tod meist eine Entwicklung, kein Augenblick. Das Problem der Entwicklung und das Problem des Todes gehören untrennbar zusammen, das letztere ist nur ein Teil des ersteren. Tod ist das natürliche Ende der Entwicklung. Im Munde des pessimistischen Philosophen: „Geboren werden ist eine Sünde, die mit dem Tode bestraft wird.“ *Assimilation* und *Dissimilation* sind die beiden

¹ KRAUSE: Verh. dtsch. Röntgen-Ges. 5 (1909).

² VERSÉ, M.: Dtsch. path. Ges. 14 (1910) — *Calcinosis universalis*. Beitr. path. Anat. 53 (1912).

³ LEUTERT: Fortschr. Med. 1895.

Phasen des Stoffwechsels, der das Leben kennzeichnet. Stillstand des Stoffwechsels bedeutet Tod. Um aber das latente oder potentielle Leben von dieser noch zu weiten Definition auszuschließen, müssen wir sie einengen durch die Ergänzung: Der Tod ist der irreparable oder irreversible Stillstand des Stoffwechsels der organischen lebendigen Substanz. Der Tod ist das Endglied einer Kette von Veränderungen, die sich in der lebenden Substanz abgespielt haben. Wir müssen anstreben, die ganze Kette von Veränderungen kennenzulernen, die den Organismus zur Leiche umwandeln. Ein Gegensatz zwischen *unsterblichen Einzelligen* und *sterblichen Mehrzelligen*, mit der Begründung, daß die Mehrzelligen durch das förmliche Aufgehen ihrer speziell differenzierten Zellen in eine höhere Individualitätsstufe die potentielle Unbegrenztheit des Einzeldaseins verloren hätten, ist nicht wahrscheinlich, da die einzelne Zelle auch wieder bloß eine Systemeinheit ist, in der die Möglichkeit einer deletären Störung des Phasengleichgewichtes ruht. Wahrscheinlicher ist, daß *Altern* und *natürlicher Tod* die allen Lebewesen gemeinsame Folge der endogen begründeten, exogen geförderten Hysteresis, d. h. der absteigenden gelotischen Veränderung der *Plasmakolloide* sei. Beim *Zelltod* tritt eine *Änderung der osmotischen Verhältnisse* ein, dabei büßen die Phasengrenzen ihre Teilchenundurchlässigkeit ein und lassen zuerst feinere, dann gröbere Teilphasen durch. So dringen an einer abgestorbenen Pflanzenzelle Salzteilchen, dann auch Farbstoffteilchen einerseits aus dem umschlossenen Zellsaft, andererseits von außen in den Plasmabalg ein. Umgekehrt gibt dieser Inhaltsteilchen an beide Begrenzungsmedien ab. Infolge verschiedener Ein- und Austrittsgeschwindigkeit der einzelnen Stoffe ergeben sich postmortale Schrumpfungs- und Schwellungserscheinungen. Als Ursachen solcher nekrotischer und postmortaler Vorgänge kommen einerseits mechanische Momente (Entstehung größerer und feinerer Risse in den Plasmengrenzphasen), andererseits auf- und absteigende Zustandsänderungen in den Phasengrenzkolloiden in Betracht.

Während konzentriertere Giftlösungen und Fixiermittel die *osmotischen* und *Permeabilitätseigenschaften* mit Eintreten des Todes fast augenblicklich aufheben, können pflanzliche und unter Umständen auch tierische Zellen nach sanfter Abtötung durch schwache Giftlösungen (0,2—0,8% Formaldehyd) beiderlei Eigenschaften während der ersten Stunden fast unverändert bewahren. Zuerst dringen in toten Zellen Salze mit großem Diffusionskoeffizienten wie Haloide und Nitrate der Alkalien, später Phosphate, Sulfate derselben ein, noch später Zucker, am längsten bleibt der Plasmaschlauch undurchlässig für im Zellsaft gelöste Gerbstoffe und Pigmente. Als Grundlage für die oben erwähnten raschen mortalen Veränderungen ist die Bildung von Rissen in der Plasmagrenzphase zu vermuten, und zwar als Folgen der Spannungen, welche bei der Gerinnung von Eiweißkörpern entstehen (A. v. TSCHERMAK).

Da *Erregung*, *Lähmung* und *Tötung* Reizwirkungen in 3 verschiedenen Graden sind, so ist für die Auffassung der Nekrose bedeutsam, daß die Kolloidechemie für den Gegensatz der *erregten* und der *gelähmten* Zelle Unterschiede gefunden hat (HANDOVSKY). Die Eigenschaften der *erregten* Zellen sind folgende: 1. Zunahme der Stoffwechsellätigkeit. 2. Herabgesetzte Viscosität, Verflüssigung. 3. Vermehrter Wassergehalt. 4. Geringe Bindungsfähigkeit für Elektrolyte. Also besteht die *Erregung* in einer Erhöhung des Dispersitätsgrades des Protoplasmas, zwischen den einzelnen Kolloidteilchen ist mehr freies Wasser, wodurch der Stoffaustausch gesteigert ist. Dagegen sind die *gelähmten* Zellen 1. verdichtet, ihr Stoffaustausch ist vermindert, 2. ihre Oberflächenspannung ist herabgesetzt, 3. ihre Viscosität ist gesteigert entsprechend zunehmender Gelatinierung des Protoplasmas. Also besteht die *Lähmung* in einer Verringerung des Dispersitätsgrades der Plasmakolloide. Erregung und Lähmung (Narkose) sind also nicht nur phy-

siologisch, sondern auch kolloidchemisch verschiedene, ja. entgegengesetzte Zustände des Protoplasmas. Zwischen diesen Grenzzuständen pendelt der Zustand des Protoplasmas während des Lebens hin und her, Stillstand bedeutet Tod.

Nekrosen durch nervöse Einflüsse (neurotische Nekrosen).

Zusammenfassende Darstellungen.

BROWN-SÉQUARD: Leçons sur les vasomoteurs. Paris 1872. — CASSIRER, R.: Die vasomotorischen trophischen Neurosen. Berlin 1901. — Die trophische Funktion des Nervensystems. Erg. Path. **13** (1909). — CHARCOT: Leçons sur les maladies du système nerveux. Paris 1872. — KOPP: Die Trophoneurosen der Haut. Wien 1886. — LELOIR: Rech. cliniques et anatomopath. sur les affections cutanées d'origine nerveuse. Paris 1882. — SAMUEL: Die trophischen Nerven. Leipzig 1860. — VULPIAN: Leçons sur l'appareil vasomoteur. Paris 1875. — Vgl. Lit. bei ERNST: Tod und Nekrose.

Wie fließend der Übergang und wie unscharf die Grenzen zwischen *einfachem Schwund*, *degenerativer Atrophie*, *Entzündungen* mit oder ohne Ausgang in *Nekrose*, und endlich der *Nekrose* selbst sind, lehren die *Trophoneurosen*, gewisse Erkrankungen infolge von Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems. Wenn wir ihrer auch eine große Anzahl kennen und ihr Zusammenhang mit dem Nervensystem feststeht, so ist es doch eines der dunkelsten Gebiete der Pathologie.

Wir denken an die Muskelatrophien, Atrophien bei spinaler Kinderlähmung, Osteoarthropathien, Osteoporosen und Spontanfrakturen bei Tabes, Knochenatrophien bei Raynaud'scher Krankheit und Sklerodermie, das mal perforant an Zehen und Fußsohle bei Tabes, die Glanzhaut (glossy skin) bei peripheren und zentralen Nervenleiden, den Ausfall, das fleckige Ergrauen und Struppigwerden der Haare, das Rissig- und Bruchigwerden und Ausfallen der Nägel, den Verlust der Zähne, mannigfaltige Störungen bei der Syringomyelie, wie Glanzhaut, Verdickung, Verdünnung der Haut, Blasenbildung, Panaritien, Paronychien, Rhagaden und Schrunden, Geschwüre und Phlegmonen, Nagelverdickung, Osteoporose und Spontanfraktur, chronische Arthritis, Verstümmelung der Finger, Hautcyanose, Nagelerkrankungen bei traumatischer Neuritis und Polyneuritis. Als klassische Zeugen trophischer Störungen galten von jeher: Der Druckbrand bei Rückenmarks- und Gehirnleiden, der symmetrische Brand (RAYNAUD), die neuroparalytische Hornhautentzündung mit Ausgang ins Geschwür, das Malum perforans, die neurotische Hautangrän, die Lepa mutilans und der Herpes zoster. So führt die Betrachtung der neurotischen Nekrose immer wieder in die Nähe der neuroparalytischen Entzündung und der neurotischen Atrophie. Es sind Unterschiede mehr des Grades als der Art, die sie trennen. Hier hat die Frage immer wieder eingesetzt, ob sich das Nervensystem für die Ausübung seiner trophischen Einflüsse auf die Gewebe besonderer Bahnen bediene, die wir in eigenen *trophischen Nerven* zu suchen hätten. Die Frage ist verneint, wir suchen diesen Einfluß in *motorischen* oder *vasomotorischen*, *sekretorischen* und *sensiblen* Bahnen. SAMUEL'S Verteidigung *trophischer Nerven* gipfelte in dem Satz: Jede Zelle ernährt sich durch Anziehung derjenigen Stoffe, die nach der Gesamtheit aller Verhältnisse ihr adäquat sind. Die Zelle wächst, erlangt ihre Reife und geht unter nach Gesetzen, die in ihr selber liegen. Der immerwährende Einfluß trophischer Nerven reguliert bei den höher organisierten Tieren diese Veränderungen. Der Grund der Ernährung liegt in den Zellen, das Maß der Veränderung in den trophischen Nerven. Aber SAMUEL'S Beispiele haben in unserer Zeit andere Erklärungen gefunden ohne Zuhilfenahme eigener trophischer Nerven. Die trophische Tätigkeit der Zellen erhält Anregung von jeglichem Reiz, mag er als Erregung von der Peripherie her zum Zentrum kommen (KOPP, MARINESCO¹), mag er vom Zentrum stammen oder unter der Schwelle des Bewußtseins ablaufen wie die Hauptmasse der Erregungen (GOLDSCHIEDER²). Der Ausfall solcher Erregungen verändert den Bau der Ganglienzelle und Nervenfasern. Zwischen *Funktion* und *Bau* der Zelle herrscht Abhängigkeit. Die Funktion besteht in *Reizaufnahme*, *Verarbeitung* und *Umsetzung des Reizes* und in *Reizabgabe*. Störungen dieses Ablaufes bewirken zugleich trophische Störungen.

Diese Betrachtungen lassen sich nach dem Vorgang VERWORN'S auf alle Gewebe verallgemeinern: Wenn die *Lebensbedingungen* durch einen stabilen gege-

¹ MARINESCO: Neur. Zbl. **1892** — Arch. Anat. u. Physiol. **1899** — Presse méd. 1898, 1899.

² GOLDSCHIEDER: Berl. klin. Wschr. **1894** — Bedeutung der Reize für die Path. u. Physiol. Leipzig 1898 — Z. klin. Med. **60**.

benen Zustand repräsentiert sind, so bedeutet jede Veränderung dieses Zustandes einen *Reiz*. Da aber die Lebensbedingungen auch wechseln und schwanken, so wirken sie selbst als Reize, oder gewisse Reize sind notwendige Lebensbedingungen, wie z. B. die Nahrungsaufnahme. So auch das Licht für die Pflanze, die Erregungen durch Nerven für den Muskel. Das gilt für alle Gewebe, die von Nerven Reizimpulse erhalten. Was ist Übung anderes als Zuführung von Reizimpulsen, die in Tätigkeit umgesetzt werden? Alle notwendigen Reize für die Erhaltung des Lebens, der Ernährung, des Stoffwechsels sind *auch* trophische Reize. Damit bezeichnet man bloß eine besondere Eigentümlichkeit, eine besondere Seite ihrer Wirkung, und die allerverschiedensten Reize können auch *trophisch* wirken. So ist die Aufstellung besonderer Nervenfasern und Zentren, die der Ernährung und dem Stoffwechsel dienen sollen, unnötig und unklar. Durch Beeinflussung der charakteristischen *Funktion* eines jeden Gewebes und nur dadurch reguliert das Nervensystem den Stoffwechsel der Zelle, d. h. jeder Nerv ist für das Gewebe, das er versorgt, sein trophischer Nerv, weil eben die von ihm zugeführten Impulse für das Gewebe Lebensbedingungen sind.

Vom trophischen Einfluß des Nervensystems sind vor allem die *Muskeln* und die *Knochen* abhängig, wofür zahlreiche Krankheitsbilder zeugen. Aber es bleibt bei Atrophie mit sekundären Degenerationen, zu Nekrose kommt es nicht. Schon nähere Beziehungen zur Nekrose hat die von MAGENDIE erkannte *Keratitis neuroparalytica* nach Durchschneidung des Trigemini, denn GATLEY¹ fand nach Durchschneidung des Ganglion Gasseri trophische Veränderungen und sogar *Nekrose der Hornhaut*, während FEDOR KRAUSE nach Exstirpation des Ganglion beim Menschen die Augenerkrankung vermeiden konnte.

An die verschiedenen Wege, das Auge durch Schutz vor der Entzündung zu bewahren, durch Vernahung des Ohres, Vernahung der Lider, durch Schutzdeckel, durch Kochsalzbewässerung, periodisches leichtes Reiben und Anregung der Tränenabsonderung, Verhinderung der Ansteckung und Infektion, knüpfen sich verschiedene Erklärungsversuche, die als *trophische, traumatische, vasomotorische* (neuroparalytische,) *zerotische, mykotische Theorien* bekannt sind.

Zu den *Trophoneurosen* wurde von CHARCOT auch der *akute Decubitus* bei cerebralen und spinalen Erkrankungen gerechnet. Neuere Forscher (KOCHER, LEYDEN und GOLDSCHIEDER², v. MONAKOW, OPPENHEIM³) haben sich dagegen ausgesprochen, weil man ihn durch Sauberkeit und Schutz vor Druck verhüten könne. Von DÉJÉRINE und LELOR gefundene Veränderungen am Nerven könnten ja auch sekundäre sein. Aber Beziehungen des Druckbrandes zum Nervensystem sind nach klinischen und experimentellen Erfahrungen nicht in Abrede zu stellen, und zwar erstrecken sie sich einerseits auf die neurotischen Nekrosen, andererseits auf die trophischen Neurosen.

Sie werden durch folgende Tatsachen belegt. Bei Hemi- und Paraplegie, Parästhesie, Rückenmarksverletzung, wie schon R. BRUGH wußte, dann bei Frakturen und Luxationen der Brustwirbel tritt am 2. bis 3., öfters am 4. bis 5. Tag ein Decubitus am Gesäß, am Trochanter, an der Ferse und dem Schulterblattwinkel, den Dornfortsätzen, am Knie, den inneren Kondylen, im Oberarm, am Scrotum, an den Schenklippen und Inguinalfalten auf, dessen Verlauf der Bewegungs- und Empfindungslähmung parallel geht. Bei einseitiger Verletzung des Rückenmarks tritt er auf der entgegengesetzten anästhetischen Seite auf (BROWN SÉGUIN). Er ist ferner beobachtet bei Schußverletzung des Gehirns und akuter Myelitis, bei chronischen Rückenmarksleiden zur Zeit der Exacerbation, bei Myelitis und Myelomeningitis, infolge von Absceß und Tumor. Nach Verletzung des Nervenstammes sah man Blasen und Ekzeme, die geschwürig in die Tiefe griffen und den Knochen zur Nekrose brachten.

¹ GATLEY: Zbl. Physiol. 1893 = Berl. klin. Wschr. 1893 = Arch. f. Physiol. 1901.

² LEYDEN u. GOLDSCHIEDER: Erkrankungen des Rückenmarks. Nothnagels Spez. Path. u. Ther. 10.

³ OPPENHEIM: Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 5. Aufl.

Erytheme und Bläschen auf der anästhetischen Gesichtshaut erinnern an Herpes zoster. Bemerkenswert sind Beobachtungen an Geisteskranken, die nach stärkeren Chloralgaben über Nacht an Knien, Schläfen, Fingerspitzen einen Decubitus bekamen (REIMER¹). Andererseits ist doch neben dem mechanischen Druck auf die hervorragenden Körperteile hinzuweisen auf die Lähmung, die den Lagewechsel hindert, die Gefühllosigkeit, die den Druck nicht wahrnehmen läßt, Senkungshyperämie infolge der Herz- und Muskelschwäche, Fieber und Infektion. In diesem Sinne spricht auch der Tierversuch.

Zu den trophischen Nekrosen gehört auch das *Malum perforans* (mal perforant), das besonders von den Franzosen (LENOIR, NÉLATON, VÉSIGNÉ u. a.) untersucht worden ist. Gefundene Veränderungen an den Nerven (fettige Degeneration, Peri-, Endoneuritis) könnten sekundär sein, und wollen daher nicht viel sagen. Besonders ausgesetzt sind die 3 Stützpunkte der Fußsohle, die Köpfchen des 1. und 5. Metatarsus und der Ferse. Anästhesie und Analgesie der Ränder konnten öfter auf Verletzung der Nerven zurückgeführt werden.

Das Vorkommen dieses Geschwürs bei Tabes, Paralyse, Lepra, Neuritis und Verletzungen peripherer Nerven (Ischiadicus) bei Syringomyelie, Spina bifida und spinalen Geschwülsten spricht für den Zusammenhang mit dem Nervensystem, und zwar für sensible und vasomotorische Störungen, obgleich die Erklärung durch rein vasculären Ursprung auf dem Boden der Atherosklerose auch ihre Anhänger hat.

In diesen Zusammenhang gehört auch RAYNAUDS² *symmetrische Gangrän*, die Hände, Füße, Ohren, Wangen und Nasenspitze, also die gipfelnden Teile ergreift, und durch lymphatische, chlorotische und nervöse Konstitution. Hysterie, vasomotorische gesteigerte Erregbarkeit und Labilität begünstigt wird. Verbotten, wie Kribbeln, Taubsein, Blasen- und Schorfbildung weisen auch auf das Nervensystem. An sich könnte ja die Symmetrie auch auf Angiosklerose beruhen (THOMA), aber das jugendliche Alter spricht dagegen.

Heute wird auf tonische Gefäßkrämpfe der Kinder hingewiesen (*angiospastische Gangrän*). Neuere Fälle betonen immer wieder den Zusammenhang mit nervösen Störungen, wie Tabes, Syringomyelie, Sklerodermie, Hemiatrophie der Zunge, Polyneuritis, nach heftigem Schreck und Erschöpfungszuständen. Ganz unsicher ist die Bedeutung von Masern, Scharlach, Typhus, Diabetes und besonders Syphilis. Bei Säuglingen hat man Veränderungen am zentralen und peripheren Nervensystem vermißt und dafür Intimaverdickungen an den Arterien und Venen der Gliedmaßen gefunden. So schwanken die Erklärungsversuche zwischen der vasculären und der nervösen Bedingung hin und her, so daß das Krankheitsbild uns heute dunkler als je zuvor erscheint.

In enger Berührung miteinander und mit dem vorigen Leiden stehen die *multiple neurotische Hautgangrän*, der *Herpes zoster gangränosus* (KAPOSI³) und die *gangränöse Urticaria* (RENAUT). Die neurotische Hautgangrän wird als sympathische Reflexneurose, bedingt durch erhöhte Erregbarkeit des vasodilatatorischen Zentrums, aufgefaßt. Herpes zoster als eine neurotische Entzündung kann in Nekrose ausgehen. Die Ausbreitung entsprechend dem Nervenverlauf spricht für die neuropathische Grundlage. Der histologische Vorgang trägt Züge der Nekrose.

Aber der Zusammenhang der Vorgänge mit den Nerven ist doch sehr schwer zu verstehen. Man dachte sich, daß durch Veränderungen sensibler und vasomotorischer Nerven der Widerstand des Gewebes abnähme, seine Empfindlichkeit wüchse, und zwar sowohl gegen Reize, wie Druck, Reiben, Luftzutritt, Temperatureinfluß, wie gegen Mikroben. Denkbar ist, daß die Gürtelrose ein Symptom wäre, das verschiedenen Erkrankungen gemeinsam ist, die nach ihrer Ätiologie in rein neuropathische, infektiöse, toxische, traumatische zu trennen wären, doch so, daß das infektiöse, toxische, traumatische Agens eine Stelle oder Strecke des viscerosympathico-spino-radikulären Reflexbogens trafe und durch seine Vermittlung die Hautstörung bewirkte.

¹ REIMER: Allg. Z. Psychiatrie. 18.

² RAYNAUD: De l'asphyxie loc. et de la gangrène symétrique. Thèse 1862.

³ KAPOSI: Zoster gangraenosus. Arch. f. Dermat. 1889.

Nur im Vorbeiweg sei die *Syringomyelie* mit ihren trophischen Störungen erwähnt, die sich in Panaritien, Paronychien, Blasen, Schwielen und Schrunden, Geschwüren, Phlegmonen, an den Nägeln in Verdickung, Rissigwerden und Sprödigkeit, an den Knochen in Nekrosen und Spontanfrakturen, an den Gelenken in **Arthropathien** äußern.

Aus dem Gesamtbild der Syringomyelie schält sich der Symptomenkomplex der MORVANSchen Krankheit (*Parésie analgésique avec panaris des extrémités supérieures*) mit schmerzlosen Panaritien, mit Knochennekrose und Muskelatrophie an Händen und Armen, und gerade diese MORVANSche Form führt zu jenen Verstimmungen, die der *Lepra mutilans* so ähnlich werden können. Ist auch der zentrale Sitz für die trophischen Störungen noch nicht sicher erkannt, so darf doch wahrscheinlich die mittlere und hintere graue Substanz als Sitz des vasomotorischen Systems in Ergänzung des Sympathicus, der Spinalganglien, des verlängerten Marks und höherer Gehirnteile angesprochen werden.

Bezeichnet man Muskeln und Drüsen als *aktive* Gewebe, Haut, Knochen und Gelenke als *passive*, so ist die Aufrechterhaltung der Ernährung bei den aktiven wohl hauptsächlich durch die *Funktion* gewährleistet, bei den passiven durch *trophisch-nervöse Einflüsse*, die auf *sensibel-vasomotorischen* Bahnen laufen. Durch aufgehobenen Nerveneinfluß und stärkere Inanspruchnahme ist das Gleichgewicht gestört. Sind wir also auch nicht zur Annahme besonderer trophischer Nerven genötigt, so müssen wir doch einen trophischen Einfluß des Nervensystems anerkennen, der sich auf den Bahnen der *spezifischen Funktion* abspielt (für die aktiven Gewebe) oder den *sensiblen* und *vasomotorischen* Weg einschlägt (bei den passiven Geweben).

Vasculäre oder zirkulatorische Nekrose, lokale Synkope und Asphyxie.

Zusammenfassende Darstellungen.

BENEKE, RUD.: Die Thrombose und Embolie. Handb. d. allg. Path. v. KREHL-MARCHAND 2, 2. Leipzig 1913. — HEIBNER: Gehirnarterien. Leipzig 1874. — JORES, L.: Die Arteriosklerose. Wiesbaden 1903. — MARCHAND, F.: Die Störungen der Blutverteilung. Handb. d. allg. Path. v. KREHL-MARCHAND 2, 1. Leipzig 1912. — TIGERSTEDT: Erg. Physiol. 1905.

Die Grenzen zwischen *Atrophie*, *Degeneration* und *Nekrose* sind nicht scharf gezogen. Unter den Ernährungsstörungen ist die Nekrose immer die schroffste Form, sei es, daß sie bei rasch und plötzlich eintretender Störung sofort eintritt, oder daß ihr die Gewebe nach vergeblichen Ausgleichsversuchen endlich doch erliegen. Neurotische und vasculäre Bedingungen sind schwer voneinander zu trennen. Immerhin kennen wir Nekrosen, in deren Bedingungskette die Gefäße wichtigere Glieder darstellen, während die nervösen Glieder zurücktreten. Neben dem *Sauerstoffmangel* wirkt die *Inanition*, der lokale Hungerzustand, das Brennmaterial zur Erhaltung der funktionellen Leistung reicht nicht mehr aus; das Gewebe muß zugrunde gehen. Die Bedingungen sind äußerst mannigfaltig. Es liegt an den Arterien oder den Venen oder den Capillaren, sogar am Herzen selbst. Die Wandungen der Gefäße sind verdickt, die Lichtung verengt, Zug und Druck wirken von außen, die Unterbindung oder andrängende Geschwülste verlegen das Gefäß, oder Thrombose oder Embolie verstopfen es. Schließlich sind es funktionelle Störungen unter dem Einfluß der Gefäßnerven, was zu angioneurotischen Nekrosen hinüberleitet (Angiospasmen), oder toxische Gefäßverengung durch Ergotin, Adrenalin.

Die Wirkung des Verschlusses einer *Arterie* hängt von vielen Bedingungen ab, von der zeitlichen Dauer des Verschlusses, von seiner Ausdehnung, von der Art der Verastelung, vom Vorhandensein von Seitenbahnen, also ob Endarterien gesperrt sind oder nicht.

Aber die von COHNHEIM als Enderarterien anerkannten Pulmonal-, Nieren-, Milz-, Kranzarterien, basalen Hirnarterien genügen nach heutiger Auffassung diesen Anforderungen nicht mehr, wenn auch ihre Anastomosen sehr fein sind. So hängt also die Wirkung nicht sowohl von der anatomischen Einrichtung ab, als vielmehr von der raschen Dehnbarkeit der Verbindungen, von ihrer Bereitschaft zum Ausgleich und davon, ob die Absperrung plötzlich oder langsam geschieht. Von besonderer Empfindlichkeit sind Gehirn, Rückenmark (STENSONScher Versuch), Nierenepithel, das Herz mehr als die Skelettmuskeln.

Erschwerung des *venösen* Abflusses hindert auch die arterielle Blutzufuhr, somit die Ernährung, es kommt zu Gewebsasphyxie und zu Gangrän. Umgekehrt führt der Verschuß der Enderarterie zu *venöser* Stauung, da die treibende Kraft ausbleibt. Der Embolie der Art. fossae Sylvii folgt Stauungshyperämie mit Ödem und Hämorrhagie. So kommt der hämorrhagische Infarkt zustande, der eine Form der Nekrose ist. Der Verschuß einer Mesenterialarterie gleicht dem Verschuß der Vene, und beide führen zur hämorrhagischen Nekrose des Darmes.

Nekrose kann auch von *capillärer* Stase eingeleitet werden. Zur Stase gesellt sich hyaline Thrombose. Die Wirkung des Ergotismus und des Erfrierens denkt man sich durch anhaltende arterielle Spasmen, und in nekrotischen Zungenspitzen und Kämmen mit Ergotin vergifteter Hähne hat v. RECKLINGHAUSEN hyaline Gerinnsel in den Arterien und Capillaren gefunden; von ausgebildeten capillären Thromben setzt sich möglicherweise die Erstarrung durch Ausbreitung des Fermentes auf weite Strecken fort und bereitet so die Nekrose vor.

Capillarthrombose finden wir im Lungeninfarkt, in der Eklampsieleber, in der Haut und Schleimhaut, Leber, Niere, Gehirn und in malignen Geschwülsten. Ätzigifte und hohe Temperaturen fällen die Eiweißkörper in der Blutflüssigkeit, töten die Blutkörperchen und die Gefäßwand und führen so zur Koagulationsstase. Mit der Stase wird der Gaswechsel aufgehoben, und infolge der Asphyxie stirbt das Gewebe und färbt sich mit gelösten und diffundiertem Blutfarbstoff. Bakterielle Zersetzungen vollenden die asphyktische Gangrän.

Bei *Herzschwäche* sinkt das Spannungsmaximum des Ventrikels, periphere Arterien und Capillaren werden ungenügend gefüllt, die Ernährung ist gestört. Vor allem unterstützt die chronische Herzschwäche Gefäßwanderkrankungen durch Verminderung des Stromvolumens. So entstehen manche *marantische Nekrosen*.

Unter den *Gefäßwanderkrankungen* steht die sog. Enderarteritis als Ursache der Gangräna senilis und der Spontangangrän obenan. Sie ist ungeheuer verbreitet, besonders wenn man ihr örtliches Vorkommen bei den verschiedensten Erkrankungen unabhängig von der allgemeinen Atherosklerose in Betracht zieht. Auf dieser Grundlage entstehen unzählig viele und mannigfaltige Krankheitsbilder, deren Aufzählung und Schilderung wir uns hier versagen müssen. Jedenfalls kann zu Atherosklerose in manchen Fällen eine Thrombose mit bindegewebiger Umwandlung hinzukommen, und als Hilfsmoment spielt die Herzschwäche eine wichtige Rolle. Ob die Enderarteritis obliterans allein ohne Thrombose zum Gefäßverschuß und zum Gewebetod hinreicht, wird viel von ihrem Grad und ihrer Ausdehnung abhängen. Sicher ist, daß durch den Prozeß das Lumen vollständig aufgehoben werden kann.

Als wichtigste Folgezustände arteriosklerotischer Veränderungen erwähnen wir nur ischämischen Infarkt und Myomalacie des Herzens mit Ruptur, Herzschwiele mit parietalen Aneurysmen, Rückenmarkserweichung (Myelomalacie), dann die Encephomalacie, die Gehirnweichung, endlich die verschiedenen Grade der Nierenschwümmungen. Auf das Wesen und die Bedingungen des atherosklerotischen Prozesses näher einzugehen, kann nicht im Plan dieser Darstellung liegen. Gerade hier scheint es sich um Bedingungsketten zu handeln, an denen funktionelle und toxische Einflüsse, unter den toxischen endogene und exogene, und mechanische Momente als Glieder sich beteiligen, und der uns heute als ein *Abnutzungsvorgang*, ein *degenerativer Altersprozeß* erscheint. Die Vorstellung der Entzündung hat hier kaum mehr Berechtigung.

Der Typus der *arteriosklerotischen Nekrose* ist der *Altersbrand*, die senile Nekrose, die freilich auch präsenil auftritt, denn: on a l'âge de ses artères (CAZALIS). Meist sind die gipfelnden Teile, vor allem die Füße, und zwar in der Form der trockenen mumifizierenden Nekrose, seltener der feuchten Gangrän ergriffen.

Die Schädigung eines Gewebsabschnittes durch obliterierende *Embolie* seiner Arterien hängt von vielen Bedingungen ab, von der Größe und Beschaffenheit der Embolie, von der Festigkeit und den Kollateralen des Gefäßgebietes, von den Zu- und Abflußbedingungen im befallenen Gebiet, von der Empfindlichkeit des betroffenen Parenchyms gegen Sauerstoffmangel. COHNHEIMS Lehre von den *Endarterien* hob die Kollateralen in den Vordergrund.

Auf der Anlage der Anastomosen beruht die Seltenheit des Infarkts in medial gelegenen Organen (Schilddrüse, Blase, Prostata, Zunge). Feine Verbindungen genügen aber für kollaterale Blutversorgung. Dann fragt es sich, wie schnell die kollaterale Verbindung instande ist, den Ausfall zu decken. Wenn die kollaterale Füllung der Capillaren vom Nachbargewebe her sistiert, entwickelt sich der anämische Infarkt. Embolie kleiner Arterien-astchen und einzelner Capillaren durch blande Fremdkörper bleiben ohne Folge. Für erfolgreichen capillaren Ausgleich ist aber der freie Abfluß notwendig, jede Stauung in den Venen macht im Capillargebiet Hyperämie, sogar bis zur Stagnation und Stase. So schwanken die Zirkulationsverhältnisse von anfänglicher Anämie bis zu nachtraglicher Hyperämie. Das gilt für Gewebegebiete bis zu Erbsengröße.

Sind die Kollateralen unzulänglich und ist der venöse Abfluß gehindert, so sind die Folgen schwerer. Ungenügender arterieller und capillarer Zufluß versetzt das Gewebe in Ischämie, die Zirkulation in Arterien und Venen steht still im betreffenden Gebiet. Erst allmählich bringen Kollateralen Blut in das drucklose Gefäßgebiet bis in die Arterie hinein, und zwar von der Arterie vor der Verschußstelle aus. Der venöse Rückfluß (COHNHEIM) spielt nur eine geringe Rolle. Sauerstoffbedürftige Gewebe (Retina, Gehirn, Niere) werden schwer geschädigt und verfallen der Nekrose, beim Warmblüter früher als beim Kaltblüter. Mit der Nekrose oder einer schweren Schädigung des Zellstoffwechsels fällt die ansaugende Kraft der Gewebe aus, und damit die kollaterale Fluxion. Es entwickelt sich die *ischämische Nekrose*, der *weiße Infarkt*.

Jesempfindlicher die Organelemente, um so schneller tritt Nekrose ein. Die Empfindlichkeit ist das Korrelat des Blutbedürfnisses oder Blutbedarfs, die man an der Geschwindigkeit der Blutströmung erkennt (TIGERSTEDT). Die Parenchymnekrosen in der Leber bei Eklampsie, kleine anämische Erweichungen des Gehirns, folgen wohl unmittelbar auf die Embolie. Fettenbolie veranlaßt in wenigen Stunden hämorrhagische Hirnnekrosen und Herzverfettung. Im Hoden stellt sich nach 2–4 Stunden Ödem und hämorrhagische Infarcierung, nach 12–18 Stunden Nekrose ein. Nach Unterbindung mit nachfolgender Wiederherstellung der Zirkulation stellt sich Nekrose in der Niere nach zweistündiger Ischämie ein (COHNHEIM und LITZEN). Neuere Untersuchungen ergaben schon nach 10–15 Minuten dauernder Unterbindung eine Schädigung (BENEKE, WIESZENIEWSKI¹). Durch vorhergehende entzündliche Schädigung (Chromsaure) wird die Ausdehnung und Schnelligkeit der Nierennekrose gesteigert (LEBARSCH). Die Verstopfung gleich großer Arterien erzeugt in verschiedenen Organen verschieden große Infarkte, je nach der Empfindlichkeit der Gewebe. Im Magen und Pankreas reichen minimale Embolien aus, um die eigenen Verdauungsfermente der geschädigten Gewebepartien wirksam werden zu lassen, so daß sie zu rascher Autodigestion gelangen. So entstehen aus Nekrosen der Magenschleimhaut Erosionen, richtige Ulcera und kleine Pankreasnekrosen. Auf die Embolie der Arteria mesenterica superior erfolgt hämorrhagische Infarcierung der befallenen Gebiete, anämische Nekrose dagegen nur bei Verstopfung der sämtlichen zuführenden Kollateralen, im Versuch durch Verschuß der Arteria mesenterica und gleichzeitige Venenligatur, oder Embolie der kleinsten Mesenterialäste durch Paraffin oder Wachs. Für das frühzeitige Absterben des Darmes ist neben der Empfindlichkeit des Gewebes auch die große Infektionsgefahr maßgebend. Und für die hämorrhagische Anschoppung mit Ödem, Geschwürsbildung und Nekrose fällt die Schwäche der Pfortaderströmung ins Gewicht.

Unter den Bedingungen für die Entstehung des *Milzinfarktes* steht der schwache Abfluß und die erhöhte Möglichkeit des Blutaustritts aus den Capillaren in das Pulpagewebe im Vordergrund. Das infarcierte Gewebe verfällt der Nekrose schnell, weil die Kollateralbahn nicht ausreicht. Dazu hilft die Autolyse mit.

¹ WIESZENIEWSKI, W. A.: Veränderungen nach temporärer Abklemmung der Nierenarterie. Beitr. path. Anat. 53 (1912).

Die Verstopfung eines recht ansehnlichen *Lungenarterienastes* kann erfolglos bleiben, weil kollaterale Bronchialarterien und Mediastinalarterien die Ernährung übernehmen. Umfangreiche Verbindungen zwischen Capillaren der einzelnen Arterienästen und zwischen den Systemen der Bronchial- und Pulmonalarterien sind erwiesen. Deshalb führen verhältnismäßig selten Lungenembolien zu *Lungeninfarkten*. Stauung der Lungenvenen befördert das Zustandekommen des Infarkts. Das am Abfluß gehinderte Venenblut dringt in das widerstandlose Capillarsystem des embolisierten Gefäßgebiets, dem die *vis a tergo* fehlt. Es kommt zur Stase. Indem die Alveolen sich mit Blut füllen, entwickelt sich der *hämorrhagische Infarkt der Lunge*. Das per diapedesin ergossene Blut gerinnt sofort in den Alveolen. Die Eigenart des hämorrhagischen Lungeninfarkts wird mitbestimmt durch die Erleichterung der Blutansammlung, durch die Dehnbarkeit der Lungenalveolen und dadurch, daß das Lungengewebe den Ausfall der normalen Zirkulation wegen seiner beständigen Berührung mit atmosphärischer Luft besonders leicht erträgt; erst die Füllung der Alveolen mit Blut und der Gefäße mit Thromben endet den Prozeß und führt zur *Nekrose* (BENEKE).

Hier ist noch die *toxische Gefäßverengung* zu besprechen, für welche *Mutterkorn* und *Adrenalin* in Betracht kommen. Die 3 Hauptwirkungen des *Mutterkorns*. Krämpfe hervorzurufen, Gangrän zu erzeugen und den Uterus zusammenzuziehen, werden 3 verschiedenen giftigen Bestandteilen des Mutterkorns zugeschrieben, die Krampfwirkung dem Ergotin und Ergotoxin, die Gangrän der Sphacelinsäure und dem Sphacelotoxin, die Wirkung auf den Uterus und die Gefäße einer Base, dem p-Hydroxyphenyläthylamin. Doch herrscht über die Verteilung der Rollen noch keine Einigkeit.

Die gangränerzeugende Wirkung wird auch dem Ergotoxin zugeschrieben. Bekannt sind KOBERTS¹ Versuche der Verfütterung der Sphacelinsäure oder frischen Mutterkorns bei Hähnen, denen darauf die Spitzen des Kammes und die Bartklappen, Teile der Zunge und des Gaumens, des Kropfes, der Flügel abstarben. Bei Schweinen traf die Gangrän den Rüssel, die Ohren, die Pfoten. v. RECKLINGHAUSEN fand in den Kammern der KOBERTSchen Versuchstiere hyaline Thromben in den Arteriolen. Nach diesen Befunden ist die Nekrose abhängig von einer Zirkulationsstörung. Es wird noch zu entscheiden sein, ob wir den Mutterkornbrand als eine angiospastische, durch Gefäßkrampf ischämische Nekrose verstehen dürfen oder ob wirklich die gangräneszierende Wirkung auf einer eigenartigen chemisch-toxischen Schädigung beruhe, die von den übrigen Wirkungen des Mutterkorns grundsätzlich abzutrennen sei.

Das Verhalten des *Adrenalins* zu den Gefäßen ist ein ganz anderes. Der Tonus der Gefäßwand wird erregt, die kleinen Arterien verengern sich zwar auch, und dadurch wirkt Adrenalin blutstillend und anämisierend. Eine fortgesetzte Anwendung des Mittels führt aber zu nekrotischen Herden in der Aorta selbst (Arteriosklerose).

Intravasale, intratracheale, intraperitoneale Injektion, innerliche und subcutane Verabreichung erzeugen beim Kaninchen schwere Nekrosen der Aorta. Allerdings ist dies keine spezifische Wirkung, denn viele andere Mittel, wie Phlorrhizin, Digitalin, Chlorbarium, Strophantin, Adonitin u. a. tun das auch. Besonders ist davon die Media betroffen, und in den nekrotischen Herden lagern sich Kalk und Eisen ab, die Umgebung reagiert entzündlich unter Auftreten von Resorptionsriesenzellen. Nekrose mit Verkalkung in der Media ist der Vorgang im wesentlichen. Außer Kalk wurde noch eine Eiweißmagnesiumverbindung und Kieselsäure nachgewiesen. Ob Adrenalin auf dem Wege der Blutdrucksteigerung oder als Gift wirkt, oder ob es einen Krampf der Vasa nutritia erzeugt, ist immer noch nicht ausgemacht. Nach monatelanger fortgesetzter subcutaner Adrenalinbehandlung und in einem Falle von Arteriosklerose beim zweijährigen Kinde neben einem außgroßen Paraganglion mit lauter chromaffinen Zellen hat man beim Menschen ähnliche Veränderungen beobachtet.

Für die eigentliche *vasculäre* oder *zirkulatorische Nekrose* ist der *Infarkt* das Musterbeispiel. Die Nekrose infolge Blutsperre gehört zu den *oxydativen Lähmungen*, im besonderen zur Erstickung (*Asphyxie*), deren stärksten Grad sie darstellt. Durch Entziehung der Sauerstoffzufuhr tritt der *oxydative* Zerfall im Gewebe hinter dem *anoxydativen* zurück. Nach der Abnahme des Oxydationszerfalles nimmt die Energieproduktion ab, erregende Reize haben geringeren Reizerfolg

¹ KOBERT, R.: Bestandteile und Wirkungen des Mutterkorns. Leipzig 1884. (Lit.) — Arch. f. exper. Path. 18 (1884).

als bei genügender Sauerstoffversorgung, die Erregbarkeit ist vermindert. Schließlich tritt dauernde Lähmung ohne Erholung ein. Es häufen sich die komplexer gebauten und daher schwerer diffundierbaren Produkte des anoxydativen Zerfalls, die als Erstickungsstoffe die Lähmung verstärken und die Erregbarkeit weiter herabsetzen. Diese Auffassung wird durch die Tatsache unterstützt, daß die Produkte der *Nekrose* mit denen des *anoxydativen Stoffwechsels* übereinstimmen (Milchsäure, Fettsäuren, wie Valerian-, Bernstein-, Buttersäure). Wenn die Ermüdung den ersten Grad der Erstickung bedeutet, so ist die Nekrose ihr höchster Grad, *Asphyxie der Gewebe*.

Chemisch-toxische Nekrose.

Zusammenfassende Darstellungen.

BOHM, R.: Die chemischen Krankheitsursachen. Allgemeine Toxikologie. Handb. d. allg. Path. von KIEHL u. MARCHAND 1. Leipzig 1908. — HEINZ, R.: Handb. d. exper. Path. u. Pharm. Jena 1905 u. 1906. — ROBERT, R.: Lehrbuch der Intoxikationen. Stuttgart 1902.

In die chemische Wirkung der Stoffe auf Zellen und Gewebe gewinnt man allmählich besseren Einblick. Als Elektrolyten (dissoziierende Bestandteile) kommen einerseits Salze, Säuren und Basen, andererseits *Eiweißkörper* in Betracht. Als Ampholyt (amphotere Elektrolyten) vermag das neutrale Eiweiß, noch mehr das Ion-Protein, sowohl als Säure oder Anion mit Basen, also positiven Ionen, wie als Base oder Kation mit stärkeren Säuren, bzw. mit negativen Ionen echte Salze zu bilden. So entsteht Alkali- oder Säure-Eiweiß, und beide Arten von Eiweißsalzen erfahren bei Lösung in Wasser eine partielle Dissoziation. Dieses Vermögen der Eiweißkörper, sowohl Kationen als Anionen zu binden, also als negativ oder positiv geladen zu erscheinen, beruht auf reaktionsfähigen Oxyamino-gruppen und auf Carboxylgruppen. Echte Eiweißstoffe zeigen sich dadurch als schwach doppelsinnig geladen, daß sie aus neutraler Lösung sowohl durch typisch positive Kolloide als durch typisch negative ausgefällt werden. Im Protoplasma verhält sich Eiweiß im allgemeinen wie ein negatives Kolloid, es findet sich da nicht in neutraler Form, sondern in Gemeinschaft mit Salzen. Also verbinden sich manche Stoffe mit Eiweißkörpern, andere bringen sie zur Gerinnung, Ausfällung und Ausflockung, andere lösen sie auf, wieder andere rufen durch Veränderung des osmotischen Drucks Quellung oder Schrumpfung, Änderung des kolloiden Zustandes hervor. Solche Änderungen der Kolloide können in Oberflächenadsorption, Dispersitätsverminderung, Entmischung, in Sol- und Gelbildung bestehen. Eine weitere Wirkung besteht in der Lösung der Lipotide, wodurch die Zusammensetzung und das Gefüge der Zelle gestört wird. Denkbar ist auch, daß Stoffe durch die Zellmembran dringen und durch Adsorption sich an die feinsten Strukturbestandteile (Mitochondrien) anlagern, um sie für andere Stoffe zu sperren. Endlich können sie Entzündung erregen, die in Gangrän ausgeht. Gifte wirken nicht wie Nahrungsmittel im Verhältnis zu ihrem Verbrennungswert, sie gleichen mehr den katalytisch wirkenden Fermenten. Eine Beziehung zwischen *Atomgewicht* und *Giftwirkung*, wie sie zwischen Atomgewicht und physikalisch-chemischen Eigenschaften besteht, ist nicht festzustellen. Vielmehr hängt die Giftwirkung von der Wertigkeit der Verbindung ab (vgl. Sublimat und Kalomel). Einzelne toxophore Gruppen verstärken oder verändern die Eigenschaften des Kerns in der Richtung des Geschmacks, der Betäubung, Einschlafung, Krampferregung oder Lähmung, Gefäßerweiterung oder Verengung, Steigerung oder Verminderung des Blutdruckes, der Bluterstörung, Hämolyse, der Harnabscheidung, der Herabsetzung der Temperatur. Ein und

dasselbe Gift wirkt verdünnt als erregender oder lähmender Reiz, in stärkerer Lösung bringt es Entzündung und Eiterung, in gesteigerter Anwendung Nekrose hervor. Wir erinnern an das ARNDT-SCHULZsche biologische Grundgesetz, nach dem kleine Mittel anregend, große lähmend wirken, und an VIRCHOWS Satz, nach dem geringe Reize funktionelle Errégung, stärkere nutritive Tätigkeit, noch stärkere formative Leistungen und die stärksten Gewebstod hervorrufen. Derselbe Reiz kann je nach seiner Stärke und nach Reizbarkeit des Gewebes Tätigkeit, Ernährung, Neubildung, Entzündung und Tod auslösen. Gifte werden vom Mineral-, Pflanzen- und Tierreich geliefert und werden durch Krankheits- und Fäulnisvorgänge erzeugt. Durch die Bakteriengifte werden viele Infektionskrankheiten in den Gesichtskreis der Vergiftung gerückt. Diese Gifte gehören zu den Enzymen, Toxinen und Toxalbuminen, zu Alkaloiden und Aminosäuren, sogar zu giftigen Gasen, wie Schwefelwasserstoff und Methylmercaptan. Zu den Stoffen, die die Gewebe je nach dem Grade des Reizes in Entzündung, Eiterung, Nekrose versetzen, gehören die Sauerstoffsäuren, Halogene, Alkalien, alkalische Erden und Erdmetalle, Schwermetalle, die Stickstoffgruppe, viele organische Stoffe. Der Grad der Reizung hängt von der Art, Menge und Verdünnung der Gifte ab. Die Sauerstoffsäuren töten Gewebe und Zellen direkt (Mortifikation).

Die *Schwefelsäure* bringt Eiweißkörper der Gewebe zur Gerinnung, entzieht ihnen Wasser unter Erhitzung und löst sie schließlich wieder. Wenn jeder dieser Umstände, Erhitzung, Wasserentziehung und Eiweißgerinnung für sich allein schon das Gewebe zum Absterben bringt, wie heftig muß die Gesamtwirkung sein, die schon mit 4–5g konzentrierter Säure tödlich ist. Wurden die schwarzen Schorfe früher als Verkohlungen, als Folge eben dieser Wasserentziehung und Erhitzung erklärt, so werden sie heute auf die Abkömmlinge des Blutfarbstoffes (braunschwarzes Hämatin, saures Methämoglobin, saures Hämatin und Hämatoporphyrin) zurückgeführt. Die Reaktion des Gewebes der Umgebung oder der Ausscheidungsorgane ist vielseitig und mannigfaltig.

Man kann nicht genug auf die Bedingtheit dieser Vorgänge hinweisen, die sich zueinander verhalten wie Angriff und Abwehr mit den verwickelten Vorgängen der Störung und Zerstörung, Verhütung und Vorbeugung, Anpassung und Ausgleich mit Umbau, Erholung und Wiederherstellung, Säuberung und Aufräumm, Wiederersatz und Wiederherstellung, Erholung und Heilung. So viele Begriffe, so mannigfaltig die Befunde. Wem diese Begriffe noch zu teleologisch und vitalistisch klingen, den trösten wir auf eine ferne Zeit, die sie in eine exakte chemisch-physikalische Sprache übersetzen wird, wozu Anfänge schon vorhanden sind. Heute kann sie das biologische Denken noch nicht entbehren. Hier sei auch WEIGERTS Lehre von der primären Gewebsschädigung erwähnt, wonach der Untergang lebender Substanz (*Katabiose*) als funktioneller Reiz ihre Neuerstellung (*Bioplastik*) erweckt. Wir übergangen hier geflissentlich alle Einzelerfahrungen, die eine reiche Illustration zum Gesagten liefern.

Salpetersäure wirkt ähnlich wie Schwefelsäure, mit dem Unterschied, daß die Fällung des Eiweißes unter Oxydation, Nitration und Gelbfärbung mit Überführung in Xanthoproteinsäure, die mit NH_3 orangefarben wird, erfolgt.

Chromsäure wirkt ätzend durch Eiweißfällung, woher ihre Verwendung als MÜLLERSche Flüssigkeit, FLEMMINGS Triacid in der histologischen Technik stammt. Ihre Salze übertragen Sauerstoff auf die Zellen. Wegen der vielseitigen Verwendung der Chromsäure im Gewerbe sind Vergiftungen gar nicht so selten. In der Niere erzeugen sie und ihre Salze nekrobiotische Veränderungen der gewundenen Kanälchen. Eine Reihe ausgeprägter Gewerbekrankheiten ist die Folge der Beschäftigung mit der Chromsäure.

Auch von der *Osmiumsäure*, die übrigens keine Säure, sondern Osmiumtetroxyd ist, kennt man nekrotisierende Wirkungen (Blasen, Borken, Nekrosen, Geschwüre). Die meisten unserer histologischen Fixierungsmittel verdanken der Eiweißfällung auch ihre ätzende Wirkung (Sublimat, Chromsäure, Formaldehyd).

Essigsäure, Osmiumsäure, Pikrinsäure). Die Frage war daher wohl berechtigt, ob nicht gewissen Zellenstrukturen Erzeugnisse der Eiweißfällung zugrunde lägen.

Oxalsäure ätzt und löst nebenbei leingebendes Gewebe auf. Die geätzte Schleimhaut ist weißgrau verfärbt. Mit Pepsin verdaut sie den Magen nach dem Tode noch. In den Harnkanälchen findet man Krystalle von Oktaedern, Nadeln, Garben, Trommelschlägern, Hanteln und Wetzsteinen, in der Darmschleimhaut Calciumoxalat.

Die *Amisensäure* wirkt in der Form ihres Aldehyds (Formaldehyd, Methylaldehyd) auf die Haut gebend, in konzentrierter Form ätzend, in die Leber eingespritzt nekrotisierend. Schwächere Konzentrationen schädigen und töten die Zellen als Protoplasmagifte, indem sich Formaldehyd mit Eiweiß verbindet.

Essigsäure ätzt die Schleimhäute, schädigt das Nierenepithel, macht in die Gallengänge eingespritzt Lebernekrosen. Noch stärker wirken Mono-, Di- und Trichloressigsäure. Die Acetonkörper (Aceton, Acetessigsäure und β -Oxybutter-säure) ätzen zwar nicht, verursachen aber bei Diabetes schwere Epithelnekrosen der Harnkanälchen. Die 3 Isomeren der Milchsäure wirken ähnlich der Essigsäure, in geringerem Grade auch Wein- und Citronensäure.

Von der Gruppe der *Phenole* und *Kresole*, Abkömmlingen der *Benzoessäure*, fällt die sog. Carbolsäure Eiweiß und Leim, tötet dadurch lebende Gewebe rasch ab, worin sie einer Säure gleicht, während sie doch ein Alkohol ist. Seitdem wir die Carbolgangrän kennen, ist ihre Anwendung verpönt. Sie wirkt auch hämolytisch, auf die Nieren nekrotisierend. Sie verläßt den Körper als gepaarte Schwefelsäure, als gepaarte Glykuronsäure, als Hydrochinon und als ungepaarter Rest. UYENO¹ fand im Tierversuch beträchtliche Nierenschädigungen mit Ausgang in Schwund und Schrumpfung und GRIGORJEFF² hatte ähnliche Ergebnisse mit Trikresol. Die nahe verwandten Benzol und Salicylsäure ätzen nicht. *Gerbstoffe* (Gerbsäuren) faulen wie die Mineralsäuren Leim und Eiweiß, wodurch sie die Schleimhaut ätzen.

Die *Harnsäure* (Trioxypurin), so wenig wie Karbol- und Gerbsäure eine echte Säure, hat doch säure-ähnliche Wirkungen, auf denen die Gichtnekrose beruht (s. B. VI f.). Man hat zwar bei der Gicht Natriumbiurat in unversehrtm Gewebe aber nie Nekrosen ohne Uratablagerung gefunden. Durch Unterbindung der Harnleiter hat man bei Hähnen Uratüberladung mit nekrotischen Herden in Leber, Herz und Lunge erzeugt. Für die Nekrose sprechen auch die Erweichungen der Gewebe mit Durchbrüchen, Entleerung der Urate unter Fistelbildung. Andererseits kann die Wiederherstellung die Gelenke von allen Schädigungen vollkommen befreien.

Die ätzende Wirkung der ganzen *Säuregruppe* drückt sich in sinnfalligen physikalischen und chemischen Veränderungen aus, die zum Absterben des Gewebes führen. Die Desorganisation des Protoplasmas wird durch Wasserentziehung bewirkt, oder durch Eiweißfällung, oder durch Salzbildung mit dem Eiweiß (Acidalbumin). Starke Verdünnungen wirken immer noch als Protoplasmagifte.

Die *Halogenen* zerstören das Zellprotoplasma durch Substitution der Eiweißmoleküle. Mit dem Wasser im Gewebe bilden sie Halogenwasserstoffsäuren, die das Eiweiß fallen, worauf die Wirkung des Phosgengases beruht. Nach ihren zerstörenden Wirkungen stehen Chlor und Fluor an der Spitze, dann folgen in absteigender Linie Brom und Jod. Ihre Alkalisalze in Lösungen zeigen umgekehrte Reihenfolge mit dem Jod obenan. Die Ätzungen der Salzsäure gleichen denen der

¹ UYENO, S.: Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen der Nieren bei Carbolsäurevergiftung. *Beitr. path. Anat.* **43** (1910).

² GRIGORJEFF, A.: Untersuchungen über die Wirkung des Trikresols auf den tierischen Organismus. *Beitr. path. Anat.* **16** (1894).

Schwefelsäure in mancher Hinsicht. Kochsalz kann in konzentrierter Form durch Wasserentziehung empfindliche Schleimhäute ätzen, denn bei einem Wassergehalt von 75–90% wird das feine Gefüge der Zellen durch Wasserverlust gelöst. Bromwasserstoffsäure macht Blasen und Nekrose. Jod tötet lebende Orgazellen, hämolysiert Erythrocyten, verbindet sich mit doppeltkohlensaurem Natrium des Blutserums zu Jodnatrium und jodsaurem Natrium. In serösen Höhlen löst es durch Zellschädigung eine fibrinöse Entzündung aus. Flußsäure ätzt wie Salzsäure, Fluornatrium wirkt durch Kalkentziehung, macht subcutan Nekrose und Eiterung, im Magen Geschwüre und Entzündung, vom Blut aus Lähmung des Zentralnervensystems.

Die Eiweißfällung durch *Neutralsalze der Alkalien* ist verschieden beim neutralen und beim ionisierten Eiweiß. Die erstere ist reversibel und beruht auf der Veränderung des Lösungsmittels. Die Fällung von ionisiertem Eiweiß ist dagegen irreversibel, wie die Säurefällung. Es bildet sich Salzeiweiß mit Vermehrung der Neutralteilchen, andererseits erfolgt Denaturierung, d. h. Aufhebung des lyophilen Charakters durch Änderung des emulsoiden Zustandes in einen suspensoiden, bzw. durch Entquellung der Kolloidteilchen. Für das positive Säureprotein sind die Anionen der zugesetzten Salze, für das negative Alkali-Eiweiß die Kationen entscheidend (HOFMEISTER, HARDY).

Die Wirkung der *Alkalien* (Laugen) ist derjenigen der Säuren darin ähnlich, daß sie ätzen und nach Überstehen der Ätzung Strikturen hinterlassen, dagegen darin unähnlich, daß nicht trockene brüchige Schorfe (feste Mortifikation) sondern weiche schmierige Fetzen entstehen, da die Alkalialbuminate unter Wasseranziehung quellen, erweichen und sich lösen (Kolliquation). Das ist sogar das Muster der *Kolliquationsnekrose*.

Die *Ätzalkalien* lösen auch leimgebendes Gewebe und Horn. Kohlensäure Alkalien erzeugen unter der Haut Nekrosen. In die Arterien eingespritzt erzeugen kaustische Alkalien Muskelnekrosen. Hautverätzungen hinterlassen entstellende Narben. Alkalien bilden mit Eiweiß Alkalialbuminate.

Ätzammoniak (Liquor ammonii caustici) verrät schon im Namen seine Wirkung. Es verwandelt Eiweißstoffe in Ammoniakalbuminat, verseift Unterhautfett, wandelt Blutfarbstoff in alkalisches Hämatin. *Ätzkalk und Carbid* ziehen Wasser an, erhitzen und löschen sich dabei, wobei sich Ätzkalk hydratisiert und Carbid Acetylen bildet. Die Wirkung auf Gewebe beruht auf Wasseranziehung, Erhitzung, Ätzung.

Unter den *Arsenikalien* üben Arsensäure und Arsenige Säure starke Ätzwirkung aus, auch im Darm, dem Ort der Ausscheidung, selbst bei subcutaner Verabreichung. Wenn Arsenleichen mumifizieren, so ist das eine Folge ausbleiben der Fäulnis und Verdunstung des Wassers. Innerliche Gaben von arsenigsaurem Natrium rufen beim Kaninchen Fettdegeneration und Nekrosen der Leber hervor.

Auf indirekter Wirkung beruht die berüchtigte *Phosphornekrose* der Kiefer. Ins Jahr 1833 fällt die Errichtung der Zündholzfabriken, 1838 die erste Erkrankung, 1845 die erste Beschreibung einer größeren Anzahl von Fällen durch LORINSEN. Nach der Erfindung BOETTCHERS 1852 wurde nach dem Vorbild Schwedens und Finlands der weiße Phosphor durch den ungiftigen amorphen roten ersetzt. Arbeiter mit kranken Zähnen erkrankten dreimal häufiger als Zahngesunde. Der Eiter der heftigen Entzündung des Periosts und Knochenmarks riecht nach Phosphor. Die osteoplastische Fähigkeit des Periosts erzeugt bei langsamem Verlauf eine Knochenlade¹.

Der Vorgang der Phosphornekrose wird so aufgefaßt, daß nach Analogie mit den WEGNERschen² Versuchen nur die ossifizierende Periostitis und Ostitis der Wirkung der

¹ Vgl. A. BIER: Der Reizverzug, Münch. med. Wschr. 1921, Nr 31 (ebenso bei den strahlenden Energien).

² WEGNER, G.: Der Einfluß des Phosphors auf den Organismus, Virchows Arch. 55 (1872).

eingesetzten Dampfe zugeschrieben werden, daß aber Eiterung und Nekrose Zutaten einer von cariösen Zähnen ausgehenden Infektion seien. Phosphorwirkung allein macht keine Nekrose, dazu ist die Infektion notwendig, komme sie von cariösen Zähnen, oder Alveolarpyorrhoe, oder sonstwie vom Munde aus. Ähnliche Nekrosen, Schmelzdefekte, Osteophyten sieht man auch bei der Fluornatriumfütterung. Als Stoffwechselgift hindert der Phosphor alle Synthesen, begünstigt die Bildung autolytischer Zerfallprodukte, steigert den Gewebszerfall unter Bildung von N-haltigen und N-freien Endprodukten, wie Leucin, Tyrosin, Cystin, Fleischmilchsäure.

*Schwermetalle*¹ beeinflussen die Gewebe dadurch, daß die Eiweißstoffe sich mit den Metalloxyden zu wasserunlöslichen Metallalbuminaten verbinden. Der Ätzeschorf besteht dann aus Eiweiß, Metalloxyd und einer Säure, die ihre Wirkung weiter entfaltet. Die Ätzwirkung des Metallsalzes setzt sich aus 2 Komponenten zusammen, aus der Wirkung des Metalloxyds, der Umwandlung des lebenden Eiweißes in totes Metallalbuminat, und aus der Wirkung der Säure. Nicht nur am Ort der Anwendung, sondern auch am Ort der Ausscheidung (Darm, Niere) und an parenchymatösen Organen (Leber) macht sich die Wirkung geltend. *Uran* mit dem höchsten Atomgewicht ist das giftigste Metall, es fällt als essigsaures Uranoxyd Eiweiß, und ätzt die Schleimhaut, ist als Nierengift dem Chrom verwandt. Von *Quecksilberverbindungen* ist das Oxydul (Chlorür) *Kalomel* schwach, das Oxyd (Chlorid) *Sublimat* stark ätzend. Chlorid und Jodid verbinden sich mit Eiweißstoffen unter Abtötung der Zellen. In großen Gaben wirkt Quecksilber wie eine Säure gerinnend, es wird im Dickdarm und in der Niere ausgeschieden.

An die Sublimatvergiftung knüpft sich die wichtige Frage, ob Sublimat das Gewebe direkt abtöte oder indirekt auf dem Wege ischämischer Nekrose durch Stase und Gerinnung des Gefäßinhalts. Die letzte Ansicht gilt als widerlegt. Verschorfende Darmdiphtherie und Nekrosen des Nierenepithels sind die bemerkenswertesten Veränderungen. In der Niere begegnen wir wieder der dystrophischen Verkalkung. Übrigens verfügen die Niere, wie auch die Leber, über weitgehende Restitutions-, um auf dem Wege der Regeneration neues Epithel an die Stelle des abgetöteten zu setzen (Mitosen und Riesenzellenbildung).

Von den *Silbersalzen* geht uns nur der Silbersalpeter (Höllenstein) an, dessen Ätzwirkung allgemein bekannt ist. Er verbindet sich mit dem Gewebs-eiweiß zu Silberalbuminat in Gestalt weißer Schorfe, die am Licht schwarz werden. Zur Erzeugung experimenteller Ätzkeratitis hat er oft Verwendung gefunden.

Bleisalze bewirken im subcutanen Gewebe und Muskel Entzündungen mit Zell- und Gewebsneubildung, Nekrose und Verkalkung (KUMITA²), in der Niere Entartung und Zelltod, in Muskeln und Herzfleisch und Leber Nekrose, (COËN und D'AJUTOLO³). Blei bestätigt sich als Protoplasmagift gegenüber glatter und quergestreifter Muskulatur, Epithel drüsiger Organe und Elementen des Zentralnervensystems. *Zink* ist als schwefelsaures Salz in der Verdünnung als Adstringens, in starker Konzentration als Ätzmittel wirksam, in der letzteren Weise besonders als Chlorzink. Von den *Kupfersalzen* haben der Grünspan (essigsaures Cu) und das Vitriol (schwefelsaures Cu) ätzende Eigenschaften, die sich durch blaugrüne Schorfe und Geschwürsbildung kennzeichnen. Betupfen mit NH₃ wandelt das Grün in Blau. *Aluminium-* und *Mangansalze* ätzen weniger als die vorhin genannten. *Eisenchlorid* und *Eisenvitriol* gerben Magen und Darm.

Als Nebenwirkung zahlreicher Gifte ist die Erzeugung einer Nekrose sehr verbreitet, so z. B. bei subcutaner Einspritzung des *Bienen-* und *Wespengiftes*, in der Niere bei *Cantharidinvergiftung*, beim *Schlangengift*.

¹ Anmerkung: Wenn wir mit Mol. bzw. Millimol eine dem Molekulargewicht entsprechende Anzahl von Gramm. bzw. Milligramme bezeichnen, so genügen einige Millimole von Schwermetallsalzen zur Fällung von Eiweiß.

² KUMITA: Über die örtlichen durch Bleisalze im Gewebe hervorgerufenen Veränderungen. Virchows Arch. 1909, 198.

³ COËN, E. u. G. D'AJUTOLO: Über histologische Veränderungen der Nieren, Muskeln, des Magens und Darmes und der Leber bei chronischer Bleivergiftung. Beitr. path. Anat. 3 (1888).

Eine ganze Anzahl von Giften, die wir als Erreger aseptischer Entzündung kennen, haben in starker Konzentration nekrotisierende Wirkung, und sind zum mindesten als Protoplasmagift den Zellen gegenüber anzusprechen. Dazu gehören *Drastica* und *atherische Öle* (Nelkenöl, Krotönöl, Senföl), dann mikrobische *Proteine* (Alttuberkulin, Mallein, Phlogosin), phlogogene Stoffe aus *Bac. pyocyaneus*, *prodigiosus*, *Proteus*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium glaucum*, ferner *Ektotoxine* aus Staphylokokken, Streptokokken, Diphtherie- und Tetanusbacillen, endlich zahlreiche *Endotoxine*, die namentlich für die Zellnekrose (Mikronekrose) verantwortlich sind.

Dann kommen aber sicher auch in steigender Bedeutung die *Abbauprodukte* des Eiweißes in Betracht, organische Ammoniakderivate, basische Stoffe mit NH_2 - und NH -Gruppen. Wenig giftig sind die S-freien *Monoaminosäuren* (Glykokoll, Alanin, Tyrosin, Leucin), giftiger die *Karbonsäure* als Vorstufe des Harnstoffs. Ungiftig sind die S-haltigen *Aminosäuren* (Taurin, Cystin), die *Diaminosäuren* (Ornithin, Arginin, Lysin, Histidin), schon verdächtiger die *Diamine* (Piperazin, Spermin, Putrescin, Kadaverin, Neuridin, Lysidin, Urotropin), in größeren Dosen die Fäulnisalkaloide, die *Aminbasen*, in kleineren Mengen Protoplasmagifte (Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Amyl-, Hexyl-, Glucosamin, Trimethylamin). Wenig wissen wir über die Giftwirkungen der *heterocyclischen Spaltungsprodukte* des Eiweißes und der Spaltungsprodukte der *Nucleoproteide*, von den *Polypeptiden*. Dagegen kennen wir giftige Eigenschaften von den *Protaminen* (S-freie basische Stoffe, Verbindungen der Hexonbasen mit N-armen Atomgruppen). Ebenso giftig sind die *Histone*, Verbindungen der Protamine mit andern Eiweißstoffen.

Bakterielle, infektiös toxische, entzündliche Nekrose.

Zusammenfassende Darstellungen.

HIBLER, E. v.: Rauschbrand, Handb. der pathogenen Mikroorganismen siehe KOLLE u. WASSERMANN 4 (1912). — WERDT, F. v.: Malignes Ödem, Handb. der pathogenen Mikroorganismen 4 (1912); Der Gasbrand und seine Erreger, ebenda. — Weitere Literatur bei ERNST: Tod und Nekrose.

Sehr mannigfaltig sind die Beziehungen und Wechselwirkungen zwischen *Entzündung*, *Infektion*, *Gift* und *Nekrose*. Sie lassen sich nicht auf eine einfache Formel bringen. Vielmehr sind folgende Möglichkeiten denkbar: 1. Das Gift schafft die Nekrose durch direkte Abtötung des Gewebes, zugleich durch Fernwirkung auf die Gefäße und Nerven eine Entzündung mit vasomotorischen Störungen, wie z. B. der embolische Staphylokokkenabsceß des Myocards. 2. Das Gift tötet das Gewebe, bei dessen Zerfall Eiweißspaltungsprodukte frei werden, die eine Entzündung auslösen, womit sich die Nekrose abgrenzt, also eine Nekrose mit nachträglicher Demarkation. So werden viele Bacterientoxine wirken. 3. Das Gift tötet das Gewebe ohne entzündliche Begleiterscheinung, ohne Gefäßbeteiligung. Das Tote zerfällt, wird spurlos resorbiert, ohne weiteres ersetzt, bis zu völliger Wiederherstellung. Das kann sich an einzelnen Zellen abspielen (Mikronekrose, Cytonekrose). Die Zellen gehen rein passiv zugrunde, es fehlt jede Reizwirkung und reaktive Tätigkeit. Das sehen wir bei der Sublimatniere, bei Nephrosen. 4. Das Gift regt erst die Entzündung an, die dann durch Leukozyteninfiltrat, Eiterung, histolytische Fermente Gewebeelemente tötet, also in Nekrose ausgeht. So finden wir in jedem Absceß abgestorbene Zellen und nekrotisches Gewebe. Als Beispiel diene der nekrotische Pfropf im Furunkel. 5. Das Gift regt Entzündung in Hüll- und Ernährungshäuten (Matrix) an, worauf infolge von Ernährungsstörung die von ihnen mit Gefäßen versorgten Gebilde absterben (indirekte Nekrose), wie es bei Knochennekrose nach Periostitis und Osteomyelitis, bei Knorpelnekrose am Kehlkopf nach Perichondritis, bei Kiefernekrose bei Phosphorvergiftung geschieht. Man kann das auch so ausdrücken, daß der Schädigung (affectio) als der negativen Phase die positiven Phasen der Abwehr (defensio) und Heilung (restitutio) in verschiedener Reihenfolge und ungleichem Zeitmaß nachfolgen. Entweder sind *Nekrose* und *Entzündung* gleichzeitig, oder der Nekrose folgt Entzündung nachträglich, oder Nekrose verläuft ohne Entzün-

dung, oder Entzündung nimmt ihren Ausgang in Nekrose, oder Entzündung führt indirekt durch Ernährungsstörung zur Nekrose.

Am einfachsten liegt der Zusammenhang von Bakterien und Gangrän beim *Gasbrand*, der durch seine Häufigkeit im Krieg Aufsehen erregt hat. Die Überzeugung von seiner infektiösen Natur ist in den 80er Jahren durchgedrungen. Aber es scheint, daß noch verschiedene Krankheitsbilder unter dem Namen *Gasbrand* oder *Gasphlegmone* zusammengefaßt werden. Bald bestehen die Erscheinungen in Erweichung und Einschmelzung der Gewebe mit Gewebstod, mit Auftreten von Gasblasen im zerfallenen Gewebe bei völliger Geruchlosigkeit, bald tritt der Charakter der Phlegmone oder des schnell sich ausbreitenden Hautemphysems oder das Befallensein der Muskeln stärker hervor. Nicht selten (E. FRÄNKEL, NAUWERCK) erfolgte die Infektion durch subcutane Einspritzungen von Campher, Moschus, Äther, Acid. sulfuric., Kochsalz, Koffein.

In solchen Fällen gewann E. FRÄNKEL¹ 1893 einen wohl charakterisierten anaeroben *Bacillus* (*Bacillus phlegmones emphysematosae*), der in Kulturen H_2 , CO_2 , NH_3 und N_2 Butter- und Milchsäure bildete, und der auf Kaninchen und Hunde verimpft wieder hämorrhagische Infiltrate mit zunderartigem Zerfall und Gasbildung hervorrief. Andere Fälle (WELCH) bezogen sich auf Verletzungen und chirurgische Eingriffe, komplizierte Frakturen, Verunreinigung der Wunden mit Schmutz und Erde, Zerschmetterung durch umfallende Bäume, Sturz vom Baum oder Wagen, auf subcutane Injektionen oder Kochsalzinfusionen, also der Anaerobiose günstige Umstände. Die Geweberweichungen geschehen oft ohne Eiterbildung, wenn keine Mischinfektion dazutritt. Dann kann man weder von Entzündung noch von Phlegmonen reden, sondern hat die Gewebsveränderung als Vergärungsnekrose aufgefaßt. Außerhalb des Körpers hat man den FRÄNKELschen *Bacillus* in Bodenproben, im Zimmerstaub, in Dunggruben, in Holzsplittern unter dem Daumnagel gefunden und versteht so die Gefahr der Verunreinigung der Wunden. Ob nun die Ätiologie dieser Krankheit eine spezifische, ob der FRÄNKELsche *Bacillus* der einzige Erreger sei, das ist nun die Frage. Neben ihm kommen noch in Betracht: *Bac. aerogenes capsulatus* (WELCH und NUTTALL²), *Bac. oedematis maligni* (WICKLEIN³), *Bac. aerogenes aerophilus* (UFFENHEIMER⁴), *Bac. coli communis* (CHARI u. a.), anaerobe Buttersäurebakterien (WELCH und FLEXNER⁵) HITSCHMANN und LINDENTHAL⁶ u. a.) und andere Anaeroben, auf die wir hier nicht eingehen können. Es kann sehr wohl sein, daß weder das Krankheitsbild, noch der Erreger einheitlich sind, sondern daß es sich um eine Mehrheit ähnlicher Ursachen und Bedingungen und eine Reihe ähnlicher Wirkungen und Reaktionen handelt, wofür wir viele Beispiele haben. Dafür spricht auch eine Reihe von Affektionen, die gemeinsame Züge mit der Gasgangrän haben, wie das *Uterusemphysem* der Wöchnerinnen, die *Kolpohyperplasia cystica* (WINCKEL), die *Schaumorgane* (WELCH und NUTTALL, ERNST⁷).

Am gehäuftesten Vorkommen des *Gasbrandes* im Krieg hatten folgende Bedingungen schuld: die schweren Verletzungen an Weichteilen und Knochen mit Bildung von Höhlen und Taschen im gequetschten Gewebe, große Blutergüsse, schlechte Ernährung bei Gefäßverletzung, große Wundhöhlen mit ausgedehnter Gewebszerstörung hinter kleinen Ein- und Ausschüssen, Beschmutzung der Kleider mit Erde im Stellungskrieg, da die Erreger im Erdboden wohnen. Kalte und Nasse der schlechten Witterung, größere Gefahr des Leimbodens gegenüber dem Sandboden. Daß besonders der Muskel betroffen wird, liegt möglicherweise an seinem gärungsfähigen Glykogen. Es fehlt nicht an Stimmen, die den Satz verteidigen: ohne primäre Nekrose kein Gasbrand, die also meinen, die Bacillen faßten erst auf geschädigtem Gewebe Fuß, worauf sie Muskeleiweiß nach Art der Faulnis unter Bildung eines Toxalbumins (Amine und Diamine) abbauten und aus dem Kohlehydrat Gas vergärten. Auch ist die Ansicht vertreten, daß mehrere Gasbildner durch Mutation aus einem größeren Formenkreis der Buttersäurebakterien als Unterarten hervorgegangen seien. So bekämpfen sich auf diesem Boden die Gegensatz: Konstanz und Spezifität der Arten oder Variabilität und Mutation und weiterhin primäre Pathogenität oder Nosoparasitismus.

In unsern Zusammenhang gehören verschiedene *pseudomembranöse nekrotisierende* Entzündungen des Gaumens, der Tonsillen, des Rachens und der Wangen-

¹ FRÄNKEL, E.: *Erg. Path.* 8, 1 (1904) (Lit.).

² WELCH u. NUTTALL: *Bull. Hopkins Hosp.* 1892.

³ WICKLEIN: *Nuttalls Arch.* 125 (1891). ⁴ UFFENHEIMER: *Beitr. path. Anat.* 31 (1902).

⁵ WELCH u. FLEXNER: *J. of exper. Med.* 1 (1896).

⁶ HITSCHMANN u. LINDENTHAL: *Sitzgsber. ksl. Akad. Wiss.* 108 III (1899); 110 (1901).

⁷ ERNST, P.: *Virchows Arch.* 133 (1893).

schleimhaut, die ihren Ausdruck in der *Diphtherie*, *Stomatitis pseudomembranacea*, *Stomatitis ulcerosa* (Stomakace, Mundfäule) der *Noma* (Wasserkrebs, Wangenbrand), der PLAUT-VINCENTSchen *Angina* finden. Bei keiner steht die Giftwirkung so fest wie bei *Diphtherie*, und die eigenartige Nekrose derselben ist sicher auch dem Gift zuzuschreiben. In Anbetracht der zerstörenden Wirkungen, die das Diphtheriegift in kleinen Mengen auch auf Nerven- und Ganglienzellen ausübt, werden wir in ihm ein Protoplasmagift zu suchen haben. Seiner spezifischen Eigenart wird man völlig bewußt durch Vergleichung mit dem Tetanus. Beide sind die giftigsten Infektionen, die wir kennen, beide wirken durch ihre Gifte, doch wie verschieden sind nicht ihre Wirkungen. Bei der *Noma* zerfällt das Gewebe zur unkenntlichen Maße, das nekrotische grenzt sich unscharf ab, ein Leukocytenwall fehlt, das Gewebe erscheint untüchtig zur Abwehr, verfällt wehrlos der Nekrose.

Die Ätiologie der *Noma* ist noch unklar. Ob sie zu den fusospirillären Infektionen gehört mit einigen der oben genannten Affektionen zusammen, ist noch strittig. An der Grenze der Nekrose herrschen Spindelbacillen, während die Spirillen ins Normale vordringen, also den Eindruck angreifender Parasiten erwecken. Doch ist auch die Ansicht vertreten, daß die Bakterien als sekundäre Fäulniserreger auf vorher nekrotischem Boden zu bewerten, daß sie also wohl Begleiter, aber nicht Erreger der Nekrose seien. Andererseits läßt sich die Ansicht hören, daß die Spirillen den Spindelbacillen den Boden bereiten, so daß das Gewebe nacheinander verschiedenen Bakterienarten zur Beute wird. Neuerdings zweifelt man wieder an der ätiologischen Einheit der *Noma*, da die einen Diphtheriebacillen, die andern Streptothrix und Cladothrix, und die dritten Bacillen und Vibrationen gefunden haben. Dann wäre *Noma* eine Reaktion auf verschiedene Infektionen und ätiologisch kein einheitliches Krankheitsbild.

Ebenso liegen die Dinge beim *Hospitalbrand* (Nosocomialgangrän, Phagedaena nosocomialis) einer akut fortschreitenden Nekrose mit fauligem Zerfall nach Wundinfektion. Wir wissen heute kaum noch, was die älteren Autoren darunter verstanden haben. Wahrscheinlich haben sie unter diesem Namen alle möglichen putriden Infektionen, faulige Gangrän und Phlegmonen, auch Gasphlegmonen, namentlich Wunddiphtherie, zusammengefaßt. Die bakteriologischen Befunde sind nicht eindeutig.

Die Überzeugung, daß ein besonderer Mikroorganismus für gewisse Nekrosen verantwortlich sei, spricht sich in der Benennung *Nekrosebacillus* (Bac. necroseos, SALOMONSEN, BANG) aus. Er gilt als Krankheitserreger bei verschiedenen Tieren (Rind, Pferd, Schwein, Känguruh). In diese Gruppe gehört die *Kälberdiphtherie*, das *Klauenparanaritm*, die *disseminierte Lebernekrose* des Ochsen, die *brandigen Pocken* an den Zitzen, die *Brandmauke* des Pferdes.

Immer mehr wird uns bewußt, daß die Mikroben durch *chemische Gifte* wirken. Die Annahme mechanischer oder reduzierender, Sauerstoff entziehender Wirkung verblaßt dagegen. In der Annahme der Giftigkeit bestärkt uns die tödliche Wirkung geringer Bakterienmengen, die Möglichkeit, durch *Bakteriengifte* die Erscheinungen der *Infektionskrankheiten* nachzuahmen, die Ähnlichkeit vieler Infektionen mit Vergiftungen und die Wirkung des Gegengiftes. Die Giftwirkung besteht aber in allen Graden der Zellschädigung bis zu deren Tode. Es ist also nur eine Frage der Stärke, des Grades und der Nachhaltigkeit der Giftwirkung, ob Zellen bei Infektionskrankheiten absterben, und es ist von vornherein die Möglichkeit zuzugeben, daß bei allen Infektionen mehr oder weniger ausgedehnte Zellverbände der Nekrose verfallen. Im Experiment hat man mit Cytotoxinen und Hämolsinen, Agglutininen, neuro- und hepatotoxischen Seren, alkalischen, ätherischen und alkoholischen Auszügen von Bakterien Thrombose, Blutungen, Infiltrate, Entartung, trübe Schwellung und Nekrose hervorgerufen.

Die *Typhusschorfe* entstehen durch Übergang der markigen Schwellung in Nekrose offenbar durch Giftwirkung der Typhusbacillen, ohne Zweifel auch die nekrotischen Herde

in den Mesenterialdrüsen. Entweder sind es Endotoxine abgestorbener Bacillen oder das ptomainartige Typhotoxin BRIEGERS.

Die Neigung der *Rotzknoten* zum citrig-nekrotischen Zerfall ist bekannt. Auch experimentelle Rotzknoten zeigen körnige, nekrotisch zerfallende Masse mit Kerntrümmern, die aus der Karyorrhexis stammen. Beim *Rockfallfieber* tritt Nekrose in Gestalt kleiner und größerer Infarkte mit Karyorrhexis in der Milz auf, und in den Follikeln sind miliare nekrotische Herde von Phagocyten umgeben, und an der Grenze der Nekrose liegen die Spirillen. Für die *Tuberkulose* ist ja die Verkäsung als spezifische Form der Nekrose bezeichnend. VIRCHOW hatte schon dem Tuberkulin bei stärkerer Einwirkung eine ertötende nekrotisierende Wirkung auf Zellen und Gewebe zugesprochen. Aber KOCH'S Tuberkuline haben keine nekrotisierende, sondern nur chemotaktische Wirkung auf Lympho- und Leukocyten, während WEYL und ACLAIR eine nekrotisierende Substanz aus Tuberkelbacillen dargestellt haben. Bei der *Syphilis* mußte man eigentlich zwei Arten von Nekrose unterscheiden: die Gummibildung und die Verkäsung, denn es liegen zuweilen käsige fettreiche Inseln in eine speckige, schwielige, gelatinöse, weißliche Zone eingelagert. Aber es fehlen scharfe chemische Unterscheidungsmerkmale. Der gelegentliche Befund von Spirochäten in Leberriesenzellen und seine Ähnlichkeit mit der Lagerung der Tuberkelbacillen spricht für eine chemische Wirkung eines Giftes der Syphilis, wofür so manches andere herangezogen werden kann, wie etwa die Ähnlichkeit der Tabes mit ausgesprochen toxischen Rückenmarksdegenerationen bei Pellagra und Ergotismus. Beim *Aussatz* spielt sich die Nekrose auf dem Gebiet der Zelle ab, aber damit streifen wir ein unabsehbare Gebiet, das der Mikro- oder Cytonekrose. Am Cytoplasma der Epitheloidzellen, an den Knochenzellen und Osteoblasten, an Nervenzellen und Pacinischen Körperchen hat man vakuoläre Degeneration und Zelltod beobachtet. Aber das Thema der Zellnekrose hat kein Ende. *Aktinomykose* des Knochens hat so viel Ähnlichkeit mit Caries, daß ihr nekrotisierender Einfluß ohne weiteres einleuchtet. Man spricht ja doch auch von aktinomykotischer Caries der Wirbel, des Beckens, der Rippen, und im entleerten Eiter findet man Knochensplittchen. So könnte man weiter von Nekrose bei Pseudotuberkulose und hämorrhagischer Infektion, beim Milzbrandkarbunkel, bei Staphylo- und Streptomykosen berichten, ja man möchte einmal die Probe machen, alle Infektionskrankheiten auf die Nekrose hin zu durchmustern, und man würde kaum eine finden, die nicht gelegentlich Nekrosen schafft.

Physikalische Nekrosen (thermische, photische, aktinische Nekrosen).

Zusammenfassende Darstellungen.

ASCHOFF, L.: Die strahlende Energie als Krankheitsursache. Handb. d. allg. Pathologie v. KREHL-MARCHAND I. (1908). — ASCHOFF, L.: Der Luftdruck als Krankheitsursache. Ebenda. — MARCHAND, F.: Die thermischen Krankheitsursachen. Ebenda.

Jede Veränderung in den äußeren Lebensbedingungen, die als erregender Reiz auftritt, kann in der Steigerung eine Lähmung bewirken. Eine solche Änderung kann sich auf die Nahrungsstoffe, auf den Wassergehalt, auf den Sauerstoff, auf den Salzgehalt, auf den statischen und osmotischen Druck, auf Licht und Temperatur beziehen. Das Wesentliche im Reizbegriff ist die Änderung eines vorhandenen Bedingungskomplexes. Wir fassen zuerst die *thermischen Reize* ins Auge. Bei steigender Temperatur steigt die Intensität der Lebensäußerung an, um nach Erreichung des Maximum schnell der Lähmung zu weichen. So folgen die Entwicklung der Frosch- und Seeigeler, die CO₂-Assimilation in grünen Pflanzenzellen, die Zahl der Vakuolenpulsationen in Infusorien, die Frequenz der Herzsysteme beim Frosch und bei Säugetieren, die Geschwindigkeit der Erregungsleitung in Nerven der VAN 'T HOFF'schen Regel, indem die Zahlen für je 10° Temperatursteigerung das Zwei- bis Dreifache betragen. Bei 40° wird die Phagocytose gesteigert, bei 50° tritt Wärmestarre und Zelltod ein, die roten Blutkörperchen erliden Ab schnürungsvorgänge, bei 60° erfolgt Hämolyse, bei 70° Koagulation. Die Wärmelähmung ist rückgängig zu machen, sie ist kein nekrotischer Vorgang, der zum Tode führen muß, sondern ein Vorgang der Erstickung, der durch O-Zufuhr wieder behoben werden kann. Die Koagulation, bei der das Leben erlischt, ist nicht rückgängig zu machen. Vor der Erreichung der Tempe-

raturgrenzen des *Kälte-* und *Wärmethodes* tritt *Kälte-* und *Wärmestarre* unter Aufhebung der Bewegung ein, die bei Rückkehr der früheren Temperatur nach einer Periode der Erholung wiederkehrt. Andauernde Starre führt zum Tode, wobei das Protoplasma gerinnt und unter Quellung zerfällt, ebenso wie andauernde Lähmung auf dem Wege des anoxydativen Zerfalls in Tod übergeht. Die Wirkungen der Temperaturen sind eine Frage des Grades und der Dauer. Wärmegrade über 42° verwandeln die flüssigen kolloidalen Eiweißkörper in den Zellen in nicht umkehrbare Gele. So führen hohe Temperaturen nicht bloß zu zeitlichem Stillstand der Lebenserscheinungen, sondern zu bleibendem Tod. Der Muskel gerinnt bei 44° rasch. Von Einfluß auf die Gerinnungstemperatur ist der Wassergehalt, die Reaktion und die Konzentration der Elektrolyte im Protoplasma. Nach unten ist 0° die Grenze für die Lebensvorgänge (Wachstum, Zellteilung, Bewegung); aber nicht *Tod*, sondern *Scheintod* ist die nächste Folge. Bei sehr niedriger Temperatur krystallisiert das Wasser aus und zerreißt dabei die Zelle. Oder beim raschen Auftauen werden Protoplasteileichen vom destillierten Wasser überschwemmt und geschädigt.

Kurzdauernde *Wärme-* und *Kältereize* erzeugen eine Verdickung der Epidermis bis auf das achtfache. Sie beruht auf Größenzunahme (Hypertrophie) und Vermehrung (Hyperplasie) der Zellen. Letztere führt schon nach wenigen Stunden zu Riesenzellen im Epithel der Haut, der Milch- und Talgdrüsen, meist auf dem Wege der Amitose. FÜRST¹ hat diese Ergebnisse unter Ablehnung formativer Reize im Sinne WEIGERTS und RIBBERTS verwendet, indem er durch die partielle Schädigung des Protoplasmas den intakten Kern entspannen und durch Fortfall von Hemmungen infolge der primären Gewebsläsion die Proliferation sich entwickeln ließ.

Durch den Salzgehalt wird die *thermische Existenzbreite* der Organismen nach unten wie nach oben erweitert. So könnte das Vorkommen von Lebewesen in heißen Quellen durch einen besonderen Salzreichtum ihres Protoplasmas ermöglicht sein, welcher die Gerinnungstemperatur erheblich erhöht.

Die Folgen der *Verbrennung* werden gewöhnlich in 3 Grade zerlegt, der niederste Grad äußert sich im Erythem, der zweite in Blasenbildung, der dritte in Verschorfung, dem manche noch einen vierten vollständiger Verkohlung mit mürber Beschaffenheit und Brüchigkeit der Gewebe angliedern. Das durch Hitze abgetötete Gewebe ist eine harte, gefühllose, bräunlichschwarze Masse mit thrombotischen Gefäßen. An der Brandgrenze wird die Ablösung des Nekrotischen durch Granulationen ins Werk gesetzt. Nachträglich drohen noch Gefahren durch Infektionen pyogener und putriden Art. Die Fragen nach der Hitzewirkung auf die Gewebe und die nach der Todesursache nach Verbrennung sind so eng miteinander verwachsen, daß sie schwer voneinander zu trennen sind. Doch wollen wir die Todesursachen nach Verbrennung hier nicht behandeln.

Die *thermischen Wirkungen* sind nicht als absolute Bedingungen zu bewerten, sondern sind wieder durch chemische, mechanische, zirkulatorische bedingt. Wird das Ohr oder Bein eines Kaninchens kurz Temperaturen von $54-58^{\circ}$ oder $-16-18^{\circ}$ ausgesetzt, so stirbt es rasch ab; auf eine mehrere Minuten lange Erhitzung auf $46-48^{\circ}$ oder Abkühlung auf $-7-8^{\circ}$ erfolgt nur Entzündung, nach 42° bzw. $-1-2^{\circ}$ bloß kurze Hyperämie; hinterher kann allerdings nach Stunden noch Nekrose eintreten. Wie nun bei schwachem Kreislauf geringfügige chemische und mechanische Schädlichkeiten, bei wenig leistungsfähigen und zuvor geschädigten Zellen eine kurze Blutsperre Brand herbeiführen, so genügen am

¹ FÜRST, L.: Über die Veränderungen des Epithels durch leichte Wärme- und Kältewirkungen beim Menschen und Säugetier, Beitr. path. Anat. 24 (1898).

anämischen Kaninchenohr (Ligatur der Carotis oder A. auriculi posterior) ein geringer Hitzegrad und kurze Zeit, um Gangrän hervorzurufen, und Crotonöl führt rasch zur Nekrose. Man muß sich immer wieder dieser gegenseitigen Bedingtheit der Nekrosenursachen bewußt sein.

Die Wirkung der Kälte auf verschiedene Gewebe ist öfters untersucht worden. KRIEGE¹ erzeugte am Kaninchenohr mit Kälte eine Entzündung und fand in den Gefäßen feinkörnige und hyaline Thromben (v. RECKLINGHAUSEN), die eine Nekrose veranlaßten. USCHINSKY², der wie KRIEGE den Ätherspray anwendete, erhielt in der Haut des Meerschweinchens Blutstase, später Anhäufung von Leukocyten in der Epidermis und Vakuolen in den oberen Epidermisschichten. Dann gehen die Epidermiszellen zugrunde, das Exsudat löst das Epithel vom Corium. Die oberflächliche Schicht vertrocknet und fällt ab und wird auf dem Wege der Mitose von unten her ersetzt. Die Frostbeulen sind gleichsam trockene Blasen. Alle Zellkerne sind widerstandsfähiger als gegenüber der Hitze, was eher Regeneration verspricht. Während andere Chloräthyl und Chlormethyl verwendeten erzielte HOCHHAUS³ starke Kältegrade (-80°) durch Kohlensäureschnee in Leinwandbeuteln, die er in kupfernen Behältern mit Äther übergießt. Mit diesem Behälter wurden bloßgelegte Organe berührt. Auf eine Kältewirkung von 30 Sekunden erfolgte an der Niere nach 2 Stunden Schwellung des Protoplasmas, Kernzerfall, nach 6 Stunden stärkerer Zerfall von Protoplasma und Kern, Kernschwund, Blutung, nach 24 Stunden Anhäufung von Leukocyten, Nekrose und Abstoßung des Epithels, nach 8 Tagen Verkalkung vieler Epithelzellen, reaktive Bindegewebswucherung, nach 6 Wochen waren viele Kanälchen verkalkt, das Bindegewebe herrschte vor. Ähnlich waren die Befunde der Leber. Im Gegensatz zu anderen fand HOCHHAUS wenig Thrombose und hält dafür, daß die Kälte direkte und primäre Nekrose schaffe, ohne sie erst auf dem Wege der Zirkulationsstörung hervorzurufen. KLEINSCHMIDT⁴ fand den Knochen empfindlicher gegen Kälte als Muskeln, Bindegewebe und Knorpel. Aber trotz seines Absterbens ist er noch tragfähig und wird mechanisch benutzt, was ein Licht auf die guten Dienste wirft, die tote transplantierte Knochen leisten. Der Knochen übt eben seine spezifische Funktion nach dem Tode noch aus, freilich nur, bis er durch neuen ersetzt wird (MARCHANT, BARTH). Auch RISCHPLER⁵ sieht wie HOCHHAUS in den Gewebsveränderungen die Folgen direkter Kältewirkung, indem den Zellen Wasser entzogen wird, das innerhalb und außerhalb derselben gefriert.

Der Besitz an Salzen schützt die lebende Substanz durch die von den Salzen bewirkte Gefrierpunktniedrigung vor dem Erstarren bei 0° . Gewisse Käfer und Schmetterlinge lassen sich bis auf -8° abkühlen, ohne durchzufrieren, bei der schließlichen Erstarrung der Säfte ($-8,8^{\circ}$) wird Wärme frei, die ein Wiederansteigen der Körpertemperatur mit sich bringt. Erst bei neulichem Sinken der Temperatur tritt auf einer gewissen Stufe der Tod ein. Frosche gefrieren bei $-0,44^{\circ}\text{C}$ entsprechend dem Gefrierpunkt einer isotonischen NaCl-Lösung. Der Tod tritt erst bei $-1,8^{\circ}\text{C}$ ein. Der Tod durch Kälte oder Hitze ist offenbar mit einer irreparablen Zustandsänderung der Proteokolloide des Plasmas, speziell durch Wasserentziehung zu erklären. Erfolgt das Auskrystallisieren des Wassers langsam, so tritt Scheintod mit der Möglichkeit der Anabiose ein (MÜLLER-THURGAU, MOLISCH, MAXI-

¹ KRIEGE, H.: Über hyaline Veränderungen der Haut durch Erfrieren, Virchows Arch. **116** (1889).

² USCHINSKY, N.: Über die Wirkung der Kälte auf verschiedene Gewebe, Beitr. path. Anat. **12** (1893).

³ HOCHHAUS, H.: Über Gewebsveränderung nach lokaler Kälteeinwirkung, Virchows Arch. **154** (1898).

⁴ KLEINSCHMIDT, H.: Über das Verhalten des Knochens gegenüber Kälteeinwirkung, Virchows Arch. **191** (1909).

⁵ RISCHPLER, A.: Über die histologischen Veränderungen nach der Erfrierung, Beitr. path. Anat. **28** (1900).

now). Ganz flüchtig im Vorbeiweg sei doch darauf hingewiesen, daß die relative *Kleinheit der Zellen* für den *Vielzellenorganismus* die Bedeutung des Prinzips capillärer Räume für den Ablauf von Reaktionen, für Gefrierpunktniedrigung und Unterkühlungsmöglichkeit, bzw. Schutz gegen Kältetod einschließt. Überhaupt wird durch die *Zellaufgliederung* in die Kinetik der physikalischen und chemischen Reaktionen neben dem Prinzip der *Oberflächenvergrößerung* noch das bedeutsame Prinzip der *capillären Räume* hineingebracht, welches den Ablauf von Umsetzungen wie für die Phasen-Existenzbreite von großem Einfluß ist, z. B. wird durch Capillarität eine unter Umständen weitgehende *Unterkühlung*, sogar eine *Erniedrigung des Gefrierpunktes* ermöglicht, eine Schädigung des Systems, bzw. der Struktur durch Eisbildung oder Gefrieren bis zu einer variablen Grenze herunter verhindert. Bei Zellaufgliederung des Leibes besteht eben eine selbständige isolierte Möglichkeit der Ruhe und der Tätigkeit, des Todes wie des Lebens und der Mehrung für das einzelne abgegrenzte Plasmateritorium (A. v. TSCHERMAK). Man sieht hier, wie die Physiologie, die eine Zeitlang von der *Zellenlehre* nichts mehr wissen wollte, wieder Hand bietet zum feineren Verständnis und zur Würdigung des zelligen Baues der Organismen.

Ob bei *Frostgangrän* durch Kältewirkung der Hauptwert auf der Ischämie oder auf der nachfolgenden Gefäßerweiterung beruht, zu der sich auch Stase und Thrombose hinzugesellen kann, oder ob hier Gewebsschädigung durch die Kälte eine Rolle spielt, ist nicht leicht zu entscheiden. Empfindliche Gewebe (Niere, Herz) leiden durch mechanische Absperrung der Blutgefäße und eine längere Ischämie durch Kälte, besonders mit Druck verbunden, schädigt die Gewebe: die Gefäßparalyse vervollständigt die Nekrose. Nässe und Kälte bedeuten Ernährungsstörungen für die Gewebe, auch schon oberhalb des Gefrierpunktes. Sie steigern die Folgen der Ischämie. Dazu kommen mangelhafte Ernährung, Schwächung, Rekonvaleszenz.

Nach SCHADE und NAGELSACH ist das Primäre beim Erfrierungstod die Gewebsschädigung, die Veränderung des Kolloidzustandes des Zellprotoplasmas, die Überführung in den Gelzustand (Gelose). Die Stase wäre das begleitende Sekundäre. „Der Gewebstod ist schon entschieden, wenn die Stase eintritt.“ — Die reaktive Hyperämie geht ohne Grenze in eine entzündliche über, wenn die Gewebe bereits stärker geschädigt sind; es treten dann Exudation, Auswanderung der Leukozyten auf, bevor von Stase etwas zu finden ist. Trotz des Zusammenhanges von *Nekrose* und *Entzündung* sind beides verschiedene Vorgänge, die nicht miteinander in Parallele gestellt werden dürfen. Einerseits ist die Nekrose die häufigste Ursache einer reaktiven Entzündung, andererseits kann die entzündliche Zirkulationsstörung Absterben des Gewebes zur Folge haben. LUBARSCH hat die Stufenleiter aufgestellt, daß dieselbe Ursache in schwächster Potenz Entzündung mache, in stärkerer Potenz schwere Entzündung, in stärkster Potenz Brand verursache. Dagegen stellt MARCHAND folgende Ansicht: schwache Reizung der sensiblen Nerven und geringe Schädigung des Gewebes hat geringe Reaktion, Hyperämie zur Folge; stärkere Schädigung bis zu oberflächlicher Nekrose eine stärkere entzündliche Reaktion, Exsudat mit Blasenbildung; stärkste Schädigung mit tiefergreifender Nekrose des Gewebes und der Gefäße führt dementsprechend auch zu stärkerer Reaktion in Form einer demarkierenden Entzündung. Wenn die beiden verschiedenen Vorgänge nicht in demselben gefäßhaltigen Gewebe verlaufen, wie an der Hornhaut, wo die Schädigung bis zur Abtötung die Hornhaut selbst trifft, während die *vaskuläre entzündliche Reaktion* vom Nachbargewebe geleistet werden muß, wird diese Auffassung besonders klar (MARCHAND¹).

Was für alle Reize gilt, treffen wir auch bei der *Lichtwirkung* wieder an. Es besteht eine Stufenreihe von der milderen Form der Erregung zur stärkeren der Lähmung bis zur stärksten Wirkung der Tötung. Dieselbe Stufenfolge gilt für alle Strahlenwirkungen.

Vom physikalischen Standpunkt mag eine Unterscheidung von Licht-, Wärme- und chemischen Strahlungen unhaltbar sein, weil im Prinzip jede Strahlungsart ein Substrat erwärmen kann, wenn dieses Absorptionsvermögen besitzt, und jede Strahlungsart chemische Wirkung ausüben kann, wenn sie ein für die betreffende Wellenlänge empfindliches Substrat trifft. Auch nach ihren biologischen Wirkungen haben das *Sonnenlicht*, die *ultra-violetten*, die *Radium-* und *Röntgenstrahlungen* und die stillen *elektrischen Entladungen* darin Ähnlichkeit, daß sie zu den allgemein wirksamen Katalysatoren gehören, was sich z. B. in der Inversion von Rohrzucker, Diastase der Stärke, Photolyse des Zuckers, Desamidierung des Glykokolls äußert.

¹ MARCHAND, F.: Der Entzündungsbegriff, Virchows Arch. 234 (1921).

Auch in ihrer kolloiden Wirkung haben Radium-, Röntgen- und ultraviolette Strahlen viel Ähnlichkeit, indem sie in Eiweißlösungen eine Denaturierung, d. h. eine Zustandsänderung aus dem emulsoiden nach dem suspensoiden Charakter unter Entquellung bzw. Entziehung der Wasserhülle der Kolloidteilchen, unter Minderung der Löslichkeit und Steigerung der Fällbarkeit hervorrufen. Hohe Drucke von 5000–7000 Atmosphären haben dieselbe Wirkung. Für unsere praktischen Zwecke empfiehlt sich aber doch eine getrennte Behandlung der verschiedenen Strahlungsarten. Konzentriertes intensives *Licht* durch eine Konvexlinse erzeugt auf der Hornhaut eine weiße Färbung, in der Iris umschriebene Degeneration des Stromapigmentes, des Pigmentepithels, späterhin Gefäßobliteration und umschriebene Nekrose (BIRCH-HIRSCHFELD¹). Wurde der Focus auf die Linse gerichtet, so trübte sie sich. Die schweren Schädigungen, die die Netzhaut durch focale Beleuchtung bei Betrachtung einer Sonnenfinsternis erfährt, sind allgemein bekannt, ähnliche kennt man nach Blendung durch starke Lichtquellen bei Regulierung von Bogenlampen. Große Lichtstärken üben zerstörende Wirkung auf die Haut mit Nekrosen, Abtötung der Epidermiszellen, Abschabung der oberen Schichten der Oberhaut, Entzündung und Geschwürsbildung ähnlich der Verbrennung, und zwar durch die kurzwelligen Strahlen des Spektrums. WIDMARK² stellte Nekrose des Epithels und der Hornhautzellen und Schwund der Descemetischen Zellen fest. Mit sehr intensivem kurzwelligen Licht haben HESS³ und WIDMARK Katarakt erzeugt, woraus man aber nicht ohne weiteres auf die Photogenese des Altersstars schließen darf. Dagegen liegt es nahe, den Glasbläserstar auf ultrarotes Licht zu beziehen, da Ultrarot beim Kaninchen Katarakt und Pigmentschwund der Iris erzeugt (VOGT⁴).

Röntgenstrahlen töten nach weniger als einer Stunde Cholera- und Typhusbacillen (RIEDER⁵), bewirken bei Rhizopoden Einziehung der Pseudopodien und töten sie im Kontraktionszustand. Die einzelnen Gewebe lassen sich nach dem Grad ihrer Empfindlichkeit gegen Röntgenstrahlen in eine Stufenleiter einordnen, angefangen mit den empfindlichsten: Lymphocyten, Hoden, Ovarium, Gesichtshaut, kindlicher Knorpel, Schleimhaut, Haarpapillen, Rumpfhaut, Gefäßintima, Schweiß- und Talgdrüsen, Leber und Niere, Bindegewebe, Muskel, Knorpel, Knochen (WETTERER).

Von hohem therapeutischen Wert ist die Empfindlichkeit pathologischer Gewebe gegen Röntgenstrahlen wie leukämische und pseudoleukämische Gewebe, Psoriasis, Ekzem, Mycosis fungoides, Lymphosarkom, Aene vulgaris, Rundzellensarkom, Prostatahypertrophie, Lupus, tuberkulöses Lymphom, Carcinom, tuberkulöse Knochenherde, Struma parenchymatosa, Fibrom, Myom, Lipom, Chondro- und Osteosarkom. v. HIPPEL⁶ erzeugte Zentral- und Sehnervstar bei Kaninchenembryonen durch Röntgenbestrahlung der trächtigen Muttertiere.

Die verschiedenen Grade der Wirkung der *Röntgenstrahlen* lassen sich besonders schön am *Hoden* zeigen. Durch Bestrahlung gehen die Samenzellen zugrunde, die Spermatogenese hört auf, die Spermatiden bleiben aus, es bilden sich infolge überstürzter atypischer Teilung epitheliale Riesenzellen. Hört die Bestrahlung auf, so vermehren sich die Sertolischen Zellen und die Zwischenzellen. Steigert man die Bestrahlung, so gehen auch diese widerstandsfähigen Zellen, von denen die Regeneration allein ausgehen kann, zugrunde und der Vorgang endet mit fibröser Orchitis (HERNHEIMER und HOFFMANN⁷).

Den Einfluß der Röntgenstrahlen auf *Krebsgewebe* teilt CLUNET in fünf Stadien ein: 1. eine latente Phase von 5–16 Tagen, 2. ein Stadium der monströsen Reifung mit Vergrößerung des Kerns und des Cytoplasmas und vielen atypischen Mitosen unter Auftreten chromophiler Rieskerne und parasitenartiger Gebilde und Einschüsse im Zelleib, 3. Stadium atypischer Verformung, 4. Phagocytose durch polynucleare Leukoocyten, Makrophagen und Plasmazellen, 5. Wucherung der Fibroblasten und Bildung der Narbe. Also auch Reiz als Erregung, dann Untergang, endlich Ersatz des verlorengegangenen durch Bindegewebe.

¹ BIRCH-HIRSCHFELD: *Erg. Path.* **14**, Ergzbd. (1910).

² WIDMARK: *Skand. Arch. Physiol.* **3** (1892). — *Mitt. Augenkl.* Stockholm 1898.

³ HESS, C.: *Pflügers Arch.* **109** (1905). — *Arch. Augenheilk.* **57** (1907); **61** (1908); **62** u. **63** (1909).

⁴ VOGT: *Schweiz. Naturf. verslg.* 1919.

⁵ RIEDER: *Münch. med. Wschr.* **1898**.

⁶ v. HIPPEL: *Gräfes Arch.* **60**.

⁷ HERNHEIMER u. HOFFMANN: *Dtsch. med. Wschr.* **1908**, Nr 36. — *Erg. Path.* **16 II** (1913) (Lit.).

als Lückenbüßer. Die Annahme einer spezifischen und primären Wirkung der Röntgenstrahlen auf epitheliale Elemente ist zwar nicht unbestritten, aber doch die herrschende, und wird von den einen auf den Lecithingehalt der Zelle bezogen, von andern (NEUBERG) auf die Hartnäckigkeit des autolytischen Ferments der Zelle gegen die Bestrahlung (namentlich gegen Radium), während die andern dem Stoffwechsel dienenden Fermente vernichtet würden und somit dem autolytischen Ferment sein Zerstörungswerk überließen. Rasche Resorption der durch Bestrahlung abgetöteten nekrotischen Stoffe der Geschwulst scheint Versuchstiere töten zu können. Die Folgen der Bestrahlung machen sich beim Krebs etwa vom 6. Tage an bemerkbar, beim Sarkom schon nach 24 Stunden. Man kann verschiedene Stufen der Zellschädigung bis zur völligen Zerstörung unterscheiden, vakuoläre Formen, parasitenähnliche Zelleinschlüsse, Entartungen an Kernen und Cytoplasma, langsam eintretende Nekrobiose. Das beste Beobachtungsfeld für die Relativität der Wirkung ist die Haut, angefangen von der Rötung, Schwellung, Pigmentierung, von Brennen, Jucken bis zum Haarausfall, Blasenbildung, Ablösung der Epidermis, und endlich bis zu Nekrosen mit tiefergreifendem Zerfall und Geschwürsbildung mit geringer Neigung zur Heilung.

Radium verlangsamt die Entwicklung der Eizellen, der Pflanzenkeime und Embryonen und erzeugt Sterilität durch seinen Einfluß auf Hoden und Ovarium. Nach Radiumbestrahlung des Auges fand BIRCH-HIRSCHFELD Conjunctivitis, Blepharitis ulcerosa, Veränderungen der Ganglienzellen in der Netzhaut (Vakuolen, Chromatinverklumpung, Kernschrumpfung, Zerfall der Körner und der Sehnervenfaser). Die Radiumstrahlen wirken, wie es scheint, elektiv auf lecithinhaltige Zellen (Epithel, embryonale, lymphoide Zellen, Tumorzellen, Ovarium- und Hodenzellen), sie sind stärker bactericid als Röntgenstrahlen, sie wirken stärker auf den Kern als auf das Cytoplasma.

Mechanische oder traumatische Nekrose.

Zusammenfassende Darstellungen.

HENKE, F.: Die mechanischen Krankheitsursachen, Handb. d. allg. Path. von Krehl u. Marchand I. (1908). — VERWORN, M.: Erregung u. Lähmung, Jena 1914.

Eine direkte und rasche Desorganisation der Gewebelemente wird durch mechanische Zertrümmerung bei Einwirkung stumpfer Gewalt herbeigeführt. Druck allein hemmt die Blutzirkulation. Ein Gewebstück wird abgetrennt und verfällt der Nekrose, weil seine Anheilung verhindert wird. Oder die stumpfe Gewalt quetscht das Gewebe, dazu tritt Thrombose in den Gefäßen, was den örtlichen Tod beschleunigt. Oder Gefäßrupturen machen Unterbindungen nötig, die nachträglich zu Nekrosen führen, weil kein Seitenbahnenkreislauf zustande kommt. So gehen manche traumatische Nekrosen in vaskuläre aus, aber die mechanische Gewalt allein vermag die bioplastische Energie und das Assimilationsvermögen der Zelle zu vernichten.

Die Physiologie hat erregende wie lähmende Wirkungen mechanischer Reize geprüft. Man hat den *Druck* in verschiedenen Graden auf lebendes Protoplasma, man hat die *Erschütterung* und rhythmische *Stöße* der Stimmgabel wirken lassen. Beim Anprall eines Infusors an das Pseudopodium einer Amöbe bzw. Heliozoon (Aktinosphaerium) trat Schleimsekretion auf, besonders schön auf den nackten Pseudopodien der Rhizopoden und Radiolarien. Berührungen lösen an Mimosen Bewegungs- und Turgescenzerscheinungen aus. Erschütterung reizt die besonderen Bewegungsorgane der Geißel- und Wimperinfusorien zur Tätigkeit. Die Lichterzeugung der Noctiluken wird durch Bewegung gesteigert. Rhythmisch wiederholte Erschütterungen führen durch Summation zu mechanischem Tetanus, einem Kontraktionskrampf, bei dem zwischen den einzelnen Kontraktionen die Expansionsphasen fehlen. So nehmen Amöben die Kugelform an und auf den Pseudopodien der Rhizopoden entstehen Tröpfchen. Lähmungswirkungen durch Erschütterung kennt man an Bakterien, die in ihrem Wachstum gehemmt werden, ja sterben

und körnig zerfallen. Bewegungen der Diatomeen und Oscillarien kommen durch Erschütterung zum Stillstand.

Die ältere Medizin faßte die Nekrose als direkte Folge der äußeren Gewalt, der Erschütterung auf. Heute bezieht man das Absterben der Gewebe mehr auf die Ernährungsstörung infolge der Gefäßschädigung, VIRCHOW¹ betonte wieder mehr den Einfluß der Erschütterung bei der Kontusion und Commotio zum Zustandekommen jener Dystrophien, die zur Verkalkung führen, wofür wir ja unzählige Beispiele kennen. PIELSTICKER² hat die traumatische Nekrose der Muskelfasern nach Kontinuitätstrennung und Contusion auf die contractile Substanz beschränkt gefunden, während Perimysium und Sarkolemm Widerstand boten. In aseptischen Herzwunden sah BONOME³ Muskelfasern absterben, die Kerne schwinden und in den Muskelzellen der Umgebung Mitosen auftauchen, die aber nicht zu einer Neubildung von Muskelfasern führten, sondern die Ausfüllung der Wunde dem Bindegewebe überließen. PODWYSOZKY⁴ folgt WEIGERTSchen Anschauungen, wenn er im Absterben des Gewebes in Nierenwunden die Verminderung des Druckes, den Wegfall von Hemmungen, somit den Ansporn zur Wucherung des Epithels und zugleich im Abgestorbenen einen chemischen Reiz zur Regeneration sieht.

Eine ungeheure Menge *stumpfer Gewaltwirkungen* mit Nekrosen hat der Krieg gebracht. Schleuderung, Quetschung, Verschnittung, Absturz führten besonders auch auf dem Umweg über die Gefäßnerven zu ischämischen Nekrosen des empfindlichen Muskelgewebes. Für den vasomotorischen Ursprung spricht oft die symmetrische Anordnung, die unversehrte Haut darüber (BORST⁵); Quetschwunden der Leber mit gelben nekrotischen Herden und Infarkten hat KLEBS von der Bauchwunde aus mit Fingerdruck erzeugt.

Die Wirkung der *Erschütterung* haben KOCH⁶ und FILEHNE am Gehirn, SCHMAUS⁷ am Rückenmark erforscht und dabei nekrotische Veränderungen an Nervenzellen und -fasern, Quellung und Entartung der Achsenzyylinder gefunden.

Wie mannigfaltig die Nekrose sich auswirkt und in Erscheinung tritt, erkennt man, wenn man an die so verschiedenen Bilder der *Hirnerweichung*, an *Pankreasnekrose* und *Fettgewebsnekrose*, an *Lungengangrän*, an *Knochennekrose* und *Zahnkaries* denkt. Aber ihre Darstellung geht über den Rahmen unserer Aufgabe hinaus. Ebenso müssen wir es uns versagen, auf die verschiedenen *Formen der Nekrosen* einzugehen, wie sie sich in den Bezeichnungen und Begriffspaaren: *Mumifikation* (trockener Brand), *Gangrän* (feuchter Brand), *heißer* und *kalter Brand*, *schwarzer* und *weißer Brand*, *Coagulations-* und *Colliquationsnekrose*, *direkte* und *indirekte* Nekrose ausdrücken. Das würde uns zu weit in das Gebiet der speziellen pathologisch-anatomischen und klinischen Betrachtung führen. Wir mußten uns begnügen, den *Bedingungen* für die Nekrose nachzuspüren.

¹ VIRCHOW, R.: Virchows Arch. **162** (1900).

² PIELSTICKER, F.: Über traumatische Nekrose und Regeneration quergestr. Muskelfasern beim Menschen, Virchows Arch. **198** (1909).

³ BONOME, A.: Über die Heilung der aseptischen Herzwunden, Beitr. path. Anat. **5** (1889).

⁴ PODWYSOZKY, W.: Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration im Drüsengewebe, Beitr. path. Anat. **2** (1888).

⁵ BORST, M.: Kriegschirurgie von Borchardt u. Schmieden. Leipzig 1917.

⁶ KOCH u. FILEHNE: Langenbecks Arch. **17** (1874).

⁷ SCHMAUS, H.: Beiträge zur pathologischen Anatomie der Rückenmarkserschütterung, Virchows Arch. **122** (1890).

Die Kapitel
Salzstoffwechsel und Mineralstoffgehalt
werden in Band XVI behandelt.

Sachverzeichnis.

- Abbau, paariger der Fettsäuren 101, 633, 643.
 Abbauintoxikation (Spaltungsprodukte der Autolyse) 732.
 Ablagerung von Kalksalzen und Vitamine 1186.
 — des Nahrungsfettes 620.
 „Abnützungsquote“ (Minimal N) 5, 85.
 Acclainsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1006.
 Acetaldehyd (Verhalten im Stoffwechsel) 999.
 Acetamid (Verhalten im Stoffwechsel) 1010.
 Acetamidin (Verhalten im Stoffwechsel) 1011.
 Acetessigsäure-Bildung bei der Leberdurchblutung 631, 635ff.
 Acetanilid (Verhalten im Stoffwechsel) 1019.
 Acetessigsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1004.
 Acetoin (Verhalten im Stoffwechsel) 999.
 Aceton (Verhalten im Stoffwechsel) 999.
 Acetonbildung siehe Acetessigsäurebildung
 Acetondicarbonensäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1006.
 Acetonitril (Verhalten im Stoffwechsel) 1009.
 Acetonkörper, Ausscheidung der 591.
 —, Ort der Bildung 881.
 — aus Eiweiß 664, 881.
 —, Thermodynamik 880.
 Acetonkörperausscheidung (Abhängigkeit von Kohlenhydratumsatz) 662.
 — beim normalen Organismus 659.
 Acetonkörperbildung und Fettumsatz 667.
 Acetophenon 865, 1016, 1023.
 Acetylierung im Organismus 649, 1044.
 Acetylsalicylsäure 1015.
 Acetyltyrosin (Verhalten im Stoffwechsel) 1028.
 Acidität, physiologische 990.
 Acidosis 659, 1156.
 — und Blutammoniak 800.
 — bei Chloroformnarkose 659.
 —, diabetische 592.
 — und Fettstoffwechsel 606.
 — im Hungerzustand 659.
 — (Erhöhung beim Kinde durch Hunger) 192.
 —, Kreatinurie 950.
 — in der Schwangerschaft 659.
 Acrylsäure (Verhalten im intermed. Stoffwechsel) 1002.
 ADDISONSCHE Krankheit 867, 876, 878.
 Aderlassglykämie 553.
 Adipinsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1006.
 Adrenalin (Einfluß a. d. Zuckerbildung) 616.
 Adrenalinhyperglykämie 547.
 Adrenalinversuch nach HARPUEDER 1083.
 Agglutinine bei Skorbut 1232.
 Agmatin bei niederen Tieren 427.
 Aktinomykose und Nekrose 1299.
 Aktivitätshypertrophie 39.
 „Aktivitätszustand des Protoplasmas“ 406.
 Alanin, Abbau, Thermodynamik 833.
 Albinotiere (Wirkung der Höhensonne auf rachitische) 1188.
 Albumosen im Blut 696ff., 707.
 — im Harn 697, 730.
 — im Sputum 730.
 „Albuminurie thermolotique“ 743.
 Aldehyde (Verhalten im Stoffwechsel) 1036.
 Aldehyde, aromatische 1016.
 Aldehydmutase 501.
 Aldol (Verhalten im Stoffwechsel) 999.
 Aleuronzellenschicht 1202, 1167.
 Alkaloide (Verhalten im Stoffwechsel) 1033.
 Alkalose, Kreatinurie 950.
 Alkalireserve und H-Ionenkonzentration bei der diabetischen Acidose 660.
 „Alkaptochromreaktion“ 851.
 Alkaptonurie 1267.
 Alkohol und Muskularbeit 326.
 Alkohole, aliphatische 997.
 —, aromatische 1016.
 Alkohol, Verbrennung 325.
 Alkoholsäuren, Bildung von 919.
 Alkohole, Verhalten im intermed. Stoffwechsel 997.
 —, sekundäre und tertiäre (Verhalten im intermed. Stoffwechsel) 998.
 —, mehrwertige (Verhalten im intermed. Stoffwechsel) 998.
 Alkylbenzole 1014.
 Allantoinausscheidung bei den Säugetieren 229.
 Alloxan (Verhalten im Stoffwechsel) 1010.
 Altern der Nahrungsmittel (Vitamingehalt) 1229.
 Altersbrand, arteriosklerotische Nekrose 1289.
 α -, β -Glucose (Verhalten im Stoffwechsel) 479.
 Alterspigment 1266.
 Ameisensäure (Verhalten im intermed. Stoffwechsel) 1001.
 Amidgehalt der Futtermittel bei Pflanzenfressern 118.
 Amidoorganismen 994.
 Amidverbindungen 119.
 Amine, aliphatische (Verhalten im Stoffwechsel) 1008.

- Amine, aromatische 1018.
 Aminobenzoesäuren (Verhalten im Stoffwechsel) 1021, 1044.
 Aminobuttersäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1008.
 Aminocaprinsäure d. l- (Verhalten im Stoffwechsel) 1008.
 Aminomalonsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1009.
 Amino-p-arsenobenzoesäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1029.
 Aminosäuren (Abbau in der isolierten Leber) 638ff.
 —, Abbau 729, 733ff.
 —, Abbau im Modellversuch durch Eisen 792.
 —, Abbau der aromatischen in der isolierten Leber) 638.
 —, Abbau, Ort des 820.
 —, Abbau der tertiären durch Hefe 970.
 —, benzylierte 1028.
 —, Bildung der 991.
 —, Bildung von Acetonkörpern 827.
 —, acylierte 1027.
 —, aglucoplastische 826.
 —, aketoplastische 828.
 —, alkaptonoplastische 850.
 —, aromatische 693.
 —, Ausscheidung beim Säugling 683.
 —, bakterielle Zersetzung der 968.
 —, bernsteinsäurebildende 834.
 — im Blut 676, 685, 695, 711, 718.
 —, Wirkung auf Blutzucker 826.
 —, Desaminierung der 993.
 —, Weiterverarbeitung zu Eiweiß 992.
 — in Erythrocyten 716.
 —, Glucosebildung 825.
 —, glucoplastische 826ff.
 —, Gruppierung 828.
 — im Harn 680, 685, 714.
 —, Hauptgruppe der 885ff.
 — (Hauptweg des Abbaus) 775ff.
 —, in Hornsubstanzen 1254.
 —, und Isosäuren (Abbau der) 639.
 —, ketoplastische 828, 848.
 —, Verhalten bei der Leberdurchblutung 638ff., 811.
 — in der Milch 683.
 — Minimum, der lebenswichtigen 1154.
 —, N-methylierte 1009.
 Aminosäuren in Organen 679, 713, 733.
 — im Organismus 675.
 —, Veränderungen im Plasma 716.
 —, Resorption der 704.
 — im Schweiß 683.
 —, spezifisch-dynamische Wirkung der 714.
 — (Stoffwechsel der) 756ff.
 — (Verhalten im Stoffwechsel) 1008.
 — (Synthese der) 991.
 — (Transport in den Geweben) 710.
 — (Umbau der) 762.
 — unentbehrliche 1147, 1153.
 —, Zersetzung der 973ff.
 —, Umwandlung in Zucker 498.
 Aminosäurepaarung 1039.
 Aminosäure-Reste 824, 865ff.
 Aminozimtsäure, α - 1024.
 Ammoniak im Blut 805.
 — eiweißspaltende Wirkung 761.
 — im Harn 801.
 — als Neutralitätsregulator 803.
 Ammoniakausscheidung „relative“ 801.
 Ammoniakmuttersubstanz 805.
 — im intermediären Stoffwechsel 808.
 Ammoniakorganismen 994.
 „Ammoniakzahl“ 822.
 Ammoniakzahl „relative“ 803.
 Ammonsalze als Stickstoffnährstoffe b. Pflanzen 990.
 Amylenhydrat (Verhalten im Stoffwechsel) 998.
 Amyloid, lokales 1258.
 Amyloide Entartung 1254.
 Amyloidose 748, 1258.
 Amygdalin (Verhalten im intermed. Stoffwechsel) 1000.
 Anaerobiose, Energieproduktion in 402.
 — der Würmer 421.
 —, Stoffwechsel in 399.
 Analyse der Kost bei Stoffwechselversuchen 6.
 Anämia pernicioza (Stoffwechsel) 265.
 Anämie und Indicanämie 890.
 —, Muskularbeit bei 266.
 — und Vitaminmangel 1177.
 Angiospasmen und Nekrose 1287.
 Anilin (Verhalten im Stoffwechsel) 1019.
 Aniline, acylierte 1019.
 Anissäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1029.
 Anoxybiosesiehe Anaerobiose.
 Antagonismus pflanzlicher Nährsalze 363.
 Anthozoen, Stoffwechsel 432.
 Antiketogene Wirkung bei der Leberdurchblutung 637.
 — (Mechanismus der) 665.
 — (Theorie der) 666.
 Antikörper (Bildung bei vitaminarmer Nahrung) 1232.
 Antineuritin (Verhalten im Stoffwechsel) 1201.
 Antineuritinpräparate 1208.
 Antipyrin (Verhalten im Stoffwechsel) 1032.
 Antiskorbutische Substanzen 1220.
 Antiskorbutisches Vitamin, Chemische Natur 1226, 1227.
 Antiskorbutin 1218.
 Antisterilitätsvitamin E, fettlösliches 1231.
 Äpfelsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1005.
 Apfelsinen (zur Bekämpfung des kindlichen Skorbut) 1225.
 Appetitanomalien 255.
 Appetitstörung (bei Mangel an B-Vitamin) 1205.
 Arachidonsäure im Leberfett und Organfett 651.
 — in den Phosphatiden 630.
 Arbeit, Einfluß auf den Gesamtstoffwechsel 144.
 Arbeitsleistung unter verschiedenen äußeren Bedingungen 152.
 Arbeitsstoffwechsel und N-Umsatz 146.
 —, Methodik der Untersuchung 145.
 Arcus lipoides corneae. 1138.
 Arginase 817.
 Arginin, Menge in der Nahrung 810.
 Argininphosphorsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 427.
 ARNDT-SCHULZsches biologisches Grundgesetz 363.
 Aromatische Verbindungen, Abbau im Organismus 1024.
 Arsenderivate, aromatische 1028.
 Arseneige Säure 1046.
 Arsenobenzoesäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1029.

- Arsenverbindungen (Verhalten im Stoffwechsel) 1013.
 Aschenstoffe in Pflanzen s. auch Mineralstoffe 342.
 Asparaginase 791.
 Asparaginsäure, Abbau und Thermodynamik 841.
 Asphyxie der Gewebe 1291.
 — und lokale Synkope 1287.
 Assimilation der Pflanzen, Verhältnis zur Atmung 333.
 Assimilationsfläche 386.
 Assimilationsfaktoren, Einfluß auf pflanzliche Photosynthese 350.
 Assimilationsquotienten 596.
 Asthma, Gaswechsel bei 269.
 Atherosklerose (und Cholesterin) 1134.
 —, experimentelle 1135.
 Ätherschwefelsäuren (Verhalten im Stoffwechsel) 1038.
 Äthylalkohol, Brennwert des 26.
 —, (Verhalten im Stoffwechsel) 997, 323.
 Äthylbenzol 1014, 1015.
 Atophan (Verhalten im Stoffwechsel) 1031.
 Atoxyl (Verhalten im Stoffwechsel) 1028.
 Atmung der Pflanzen 338, 352, 376.
 —, anaerobe bei Pflanzen 353, 372.
 —, intramolekulare bei Pflanzen 353.
 —, intramolekulare bei niederen Tieren 422.
 Atmungsferment 530, 1267.
 Atmungswärme bei Pflanzen 339.
 Atrolaktinsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1025.
 Atropasäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1025.
 Atropin (Verhalten im Stoffwechsel) 1033.
 Anthranilsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1021.
 Autofermentation 721.
 Autolyse bei BASEDOWScher Krankheit 726.
 — im Hungerzustand 726.
 —, intravitale 727.
 — bei Röntgenbestrahlung 726.
 — (Säurewert) 723.
 Avertebrin (bei niederen Tieren) 427.
 A-Vitaminmangel, Symptome 1177.
 Avitaminosen 1146.
 —, experimentelle 1169.
 Avitaminosen beim Menschen 1234.
 Avitaminosetauben 1210.
 Autolyse der Leber 689.
 Avertin (Verhalten im Stoffwechsel) 1007.
 BAEYERSche Hypothese 605.
 Bacillus phlegmones emphysematosae (Nekrose) 1297.
 — vulgatus, B-Vitamin bei 1217.
 Bakterien, autotrophe 337.
 Barbitursäuren (Verhalten im Stoffwechsel) 1010.
 BARLOWSche Krankheit 1235.
 Basalstoffwechsel (Energieminimum) 139.
 — (LUSK, BENEDICT u. a.) 260.
 — (jahreszeitliche Schwankungen) 143.
 Basalstoffwechselbestimmungen (Maximal- und Minimalgrößen) 143.
 BASEDOWSche Krankheit (Abnahme des Harnkreatinins) 951.
 Baustoffwechsel der Pflanze 328.
 BENCE-JONESsche Albuminurie 743.
 Benzaldehyd (Verhalten im Stoffwechsel) 1016.
 Benzamid (Verhalten im Stoffwechsel) 1020.
 Benzidin (Verhalten im Stoffwechsel) 1019.
 Benzilsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1022.
 Benzoesäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1035.
 Benzoin (Verhalten im Stoffwechsel) 1017.
 Benzol (Verhalten im Stoffwechsel) 1013.
 Benzolring, Aufspaltung 638, 864, 870.
 Benzylaminosäuren (Verhalten im Stoffwechsel) 765, 1028.
 Benzylaminosäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1028.
 Benzoylglykuronsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1037.
 Benzylacetessigester (Verhalten im Stoffwechsel) 1027.
 Benzylacetessigsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1017.
 Benzylamin (Verhalten im Stoffwechsel) 1020.
 Benzylävalinsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1027.
 Benzylcyanid (Verhalten im Stoffwechsel) 1020.
 Benzylidenderivate (Verhalten im Stoffwechsel) 1020.
 Beriberi 1166, 1167.
 —, experimentelle 1201.
 —, hydropische Form 1235.
 —, menschliche 1234.
 Beriberiartige Krankheitsercheinungen bei Pferden 125.
 Beriberianfall 1207.
 Beriberischutzstoff 1201.
 Bernsteinsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1005.
 β -Hydroxyglutaminsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 765.
 β -Oxydation 633ff., 643, 1000, 1014, 1023.
 — der Fettsäuren (Mechanismus) 643.
 — der aromatischen Fettsäuren 633.
 — der normalen Fettsäuren 635.
 „ β -Protease“ 722.
 Benzochinonessigsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 866.
 Benzoylleucin (Verhalten im Stoffwechsel) 766.
 Bestrahlung tierischer Organe, Bildung von A-Vitamin 1199.
 Betriebsstoffwechsel 3.
 —, Definition 140.
 der Pflanzen 328.
 — und Wachstum 165.
 Bilanzversuche mit verschiedenen Eiweißmengen 34.
 „Biologische Wertigkeit“ 85.
 — von Aminosäuren und isolierten Eiweißkörpern 103.
 — und Ausnutzbarkeit des Brotes 99.
 Fehlerquellen durch „eiweißfreie Milch“ 102.
 — und Eiweißkonzentration der Nahrung 100.
 — und Zubereitung der Eiweißkörper 100.
 — von Eiweißmischungen 101.
 — von Getreideeiweiß 99.
 — und Verarbeitung des Getreides 100.
 — von Kartoffeleiweiß 99.
 — Bestimmungsmethode beim Menschen 96.
 — Fehlerquellen der Tierversuche über 102.
 Bioplastik 1292.
 BLACKMANSche Reaktion 601.

- BLACKMANsche Teilreaktion 601.
 Blacktongue (Avitaminose beim Hunde) 1239.
 Blausäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1009.
 BLEIBTREUSche Formel 610.
 Blut, Calcium und Phosphorsäure 1183.
 Blütenmehle (Gehalt an Vitamin B) 1217.
 Blutammoniak bei Niereninsuffizienz 807.
 — im Hunger 800.
 Blutcholesterin 1099.
 —, Einfluß der inkretorischen Organe auf 1108.
 Blutphosphat (bei Rachitis) 1236.
 Blutphosphat Spiegel bei Kindern 1237.
 Blutzucker nach Aminosäurenzufuhr 826.
 — bei Skorbut 1224.
 Bothriocephalusanämie, Stoffwechsel bei 266.
 Brenzkatechinase 877.
 Brenzkatechinderivate 871.
 Brenzkatechinessäure (Verhalten i. Stoffwechsel) 877.
 Brenzschleimsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1042.
 Brenztraubensäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1003.
 Brenzweinsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1005.
 Bromäthyl (Verhalten im Stoffwechsel) 1007.
 Bromdimethyltoluidine (Verhalten im Stoffwechsel) 1019.
 Bromdiphenyl (Verhalten im Stoffwechsel) 1017.
 Bromnaphthalin (Verhalten im Stoffwechsel) 1018, 1043.
 Bromoform (Verhalten im Stoffwechsel) 1007.
 Bromtoluidinglykuronsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1037.
 Bromtoluol (Verhalten im Stoffwechsel) 1017.
 Bromate (Verhalten im Stoffwechsel) 1046.
 Butter (Vitamin D) 1194.
 Butterfett (Vitamin A) 1171.
 Butteröl (Vitamin A) 1172.
 Buttersäuregärung, bakterielle 652.
 Butylchloral (Verhalten im Stoffwechsel) 1007.
 B-Vitamin, Verbreitung in der Natur 1216.
 B-Vitaminausscheidung 1204.
 Calorien, „motorische“ 151.
 Calorienbedarf 134.
 Calciumgehalt des Blutes bei Osteomalacie 1238.
 Calorienbedarf des Organismus 140.
 —, Teilfaktoren 141.
 Calorienverbrauch, bei sportlichen Leistungen 152.
 — bei Stundenleistungen 152.
 Calorienverlust bei einseitiger Ernährung 141.
 Calorienproduktion 169.
 Capronsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1002.
 Carbaminsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 812.
 Carbazol (Verhalten im Stoffwechsel) 1019.
 Carboligase 502.
 Carbonsäuren, aliphatische (Verhalten im Stoffwechsel) 1000.
 —, —, zweibasische (Verhalten im Stoffwechsel) 1004.
 —, aromatische (Verhalten im Stoffwechsel) 1020.
 —, —, ungesättigte (Verhalten im Stoffwechsel) 1023.
 —, fettaromatische (Verhalten im Stoffwechsel) 1021.
 Carcinom, Autolyse 731.
 —, N-Gleichgewicht bei 108.
 —, Schwefelstoffwechsel 404.
 Carcinomerkrankung, Eiweißstoffwechsel bei 278.
 Ca-Stoffwechsel beim Pflanzenfresser 126.
 Cellulose in verschiedenen Nahrungsmitteln (Verdaulichkeit) 24.
 Cetylalkohol (Verhalten im Stoffwechsel) 997.
 Chelidonsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1006.
 Chinasäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1021.
 Chinin (Verhalten im Stoffwechsel) 1033.
 Chinole (Verhalten im Stoffwechsel) 1017.
 Chinolin (Verhalten im Stoffwechsel) 1030.
 Chinolincarbonsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1031.
 Chinon (Verhalten im Stoffwechsel) 1017.
 Cinchonin (Verhalten im Stoffwechsel) 1034.
 Chitin der Insekten 423.
 — der Krebsschale 423.
 Chlor in Pflanzen 343.
 Chloralhydrat (Verhalten im Stoffwechsel) 1007.
 Chlormangel 1150.
 Chloroform (Verhalten im Stoffwechsel) 1007.
 Chloroformnarkose (Kohlensäurebindungs-fähigkeit des Blutes) 662.
 Chlorophyll, Zustand in Chloroplasten 597.
 Chloroplasten als Organe der CO₂-Assimilation 597.
 Cholesterin, oxydativer Abbau von 1114.
 — bei Beriberi 1124.
 —, Bezugsquellen des 1096.
 — der Erythrocyten 1100.
 —, exogenes 1098.
 —, Verhalten des freien, im Blut 1101.
 —, Verhalten des gebundenen, im Blut 1101.
 —, endogenes 1098.
 — Fettsäureester 1270.
 — und Gallensäurebildung 1118.
 — und Insulin 1110.
 — bei Ikterus 1111.
 —, Bedeutung für Membran- und Oberflächenfunktion 1141.
 — und Nebennieren 1109.
 —, Polyoxydase des 1097.
 — und Schilddrüse 1109.
 —, entgiftende Wirkung 1140.
 —, parenterale Zufuhr von 1133.
 Cholesterinämie 1102.
 Cholesterinausscheidung 1117.
 — durch die Haut 1120.
 — durch die Leber 1117.
 — durch die Nieren 1120.
 — durch Talgdrüsen 1120.
 Cholesterinbildung in Nebennieren und Milz 1096.
 Cholesterindrüse 1133.
 Cholesteringehalt des Blutes 1100.
 — — —, Abhängigkeit von der Nahrung 1102.
 Cholesterinverfettung 1138.
 Cholesterinester in der Haut 1120.
 — in der Nebennierenrinde 1129.
 — im Urin 1121.
 — in den Zwischenzellen 1130.
 Cholesterinfunktion in den Keimzellen 1131.
 Cholesteringehalt des Blutes und Konstitution 1102.
 — der Organe 1122.
 Cholesteringicht 1134.
 Cholesterinbestrahlung 1199.
 Cholesterinderivate 1200.

- Cholesterinnachweis in den Gallengängen 1126.
 Cholesterinverfettung der Nebennierenrinde 1128.
 Cholesterinresorption 1099, 1125.
 Cholesterinspeicher 1115.
 Cholesterinsteatose 1124.
 — des reticuloendothelialen Systems 127.
 Cholesterinstoffwechsel 1098.
 —, intermediärer 1113.
 — der Keimdrüsen 1129.
 — der Leber 1125.
 Cholesterinurie 1121.
 Cholesterinverarmung des Blutes 1103, 1105.
 Cholesterinwerte des Serums 1099.
 Cholesterinzerfall des Fettgewebes 1132.
 Cholesterinzufuhr 1098.
 —, parenterale 1104.
 Cholin (Verhalten im Stoffwechsel) 1008.
 Chromogen, fermentative Oxydation 1265.
 Chrysoarobin (Verhalten im Stoffwechsel) 1017.
 Cinnamylglykokoll (Verhalten im Stoffwechsel) 1023, 1028.
 Citrone (Skorbutheilmittel) 1225.
 Codein (Verhalten im Stoffwechsel) 1034.
 Coelenteraten, Stoffwechsel der 431.
 Coffein (Verhalten im Stoffwechsel) 1012.
 Coma diabeticum 592.
 Crotonsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1003.
 C-Vitaminmangel, Symptome 1219.
 Cyanamid (Verhalten im Stoffwechsel) 1011.
 Cyanide (Verhalten im Stoffwechsel) 1009.
 —, aromatische (Verhalten bei Stoffwechsel) 1020.
 Cyanursäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1009.
 Cyclohexan (Verhalten im Stoffwechsel) 1021.
 Cystin (Verhalten im Stoffwechsel) 1153.
 —, Abbau des 899.
 — und Ätherschwefelsäuren 1038.
 Cytanbildung im Organismus 1043.
 Cytosin (Verhalten im Stoffwechsel) 1011.
- Darm- und Eiweißfäulnis 973.
 Decubitus, akuter 1285.
 Deficiency disease 1146.
 Degeneration, albuminöse 1250.
 —, fettige 609, 624.
 —, großtropfige 1251.
 —, körnige 1250.
 —, und Nekrose 1245.
 —, schleimig-gallertige 1252.
 Degenerationsformen 1250ff.
 Depotfett 619.
 Depotglykogen 1276.
 Dextrose, freie 474.
 Diabetes (Ammoniak) 806.
 —, Hämoklasie 709.
 — (Vermehrung der Aminosäuren) 693.
 — des Menschen 582.
 —, pluriglanduläre Form des 593.
 —, Kreatinurie 949.
 — und Leberverfettung 623.
 —, renaler, beim Menschen 594.
 —, SANDMEYERScher 559.
 Diafett 670.
 Dial (Verhalten im Stoffwechsel) 1011.
 Diallylmalonsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1004.
 Diamine (Verhalten im Stoffwechsel) 1008.
 Diaminopropionsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1009.
 Diätetik stillender Mütter und Vitamin A 1193.
 Diäthylketon (Verhalten im Stoffwechsel) 999.
 Diazoreaktion im Typhus-harn 877.
 Dichloräthylen (Verhalten im Stoffwechsel) 1007.
 Dicyanamidin (Verhalten im Stoffwechsel) 1011.
 Dimethylaminobenzoesäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1037.
 Dimethylacrylsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1003.
 Dimethylaminobenzaldehyd (Verhalten im Stoffwechsel) 1019.
 Dimethylanilin (Verhalten im Stoffwechsel) 1019.
 Dimethylengluconsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1007.
 Dimethyltoluidin p- (Verhalten im Stoffwechsel) 1019.
 Dinitrobenzol (Verhalten im Stoffwechsel) 1018.
 Dinitrobenzolreduktion 1210.
- Dioxybenzole (Verhalten im Stoffwechsel) 1038.
 Dioxopiperazine (Verhalten im Stoffwechsel) 1009.
 Dioxybenzoesäuren (Verhalten im Stoffwechsel) 1021.
 Diphenyl (Verhalten im Stoffwechsel) 1015.
 Diphenylamin (Verhalten im Stoffwechsel) 1019.
 Diphenylbiuret (Verhalten im Stoffwechsel) 1019.
 Diphenylglyssigsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1022.
 Diphtericantitoxin 1232.
 Disaccharide (Verhalten im Stoffwechsel) 1000.
 Di- und Tri-Nucleotide (Verhalten im Stoffwechsel) 1062.
 DUBOISSche Linearformel 170.
 Dulcit (Verhalten im Stoffwechsel) 998.
 Dystrophien oder Atrophien 186.
 Dysorexie UMBERS 255.
 Dyspnoe, Eiweißumsatz bei 272.
 —, Gaswechsel bei 270.
 Dystrophien (Stoffwechselstörungen) 1245.
 Echinodermen, Stoffwechsel 433.
 Ecksche Fistel bei Tieren und hämoklastische Krise 708.
 —, Versuche mit umgekehrter 881ff.
 Eigelb (Vitamin D) 1194.
 Eigelbfett (Vitamin A) 1171.
 Eisenmangel (Insuffizienzerscheinungen) 1150.
 Eiweiß, Abbau 721.
 —, biologische Wertigkeit des 1151.
 —, nichthydrolytischer Abbau 735.
 —, Aufbau 723.
 —, Energiegehalt 25.
 — und Extraktivstoffe in den Nahrungsmitteln 21.
 —, Speicherung von 719.
 — als energieliefernde Substanz 31.
 —, Synthese in der Darmwand 711.
 —, zirkulierendes 719.
 —, Umwandlung in Kohlehydrat 42, 825.
 Eiweißaufbau 728.
 Eiweißbausteine im Darm, Resorption der 704.
 Eiweißbedarf der Milchkühe 117.
 — im Produktionsfutter (beim Pflanzenfresser) 117.

- Eiweißbedürfnis 5.
 Eiweißersatzfuttermittel 120.
 Eiweißnahrung (spezifisch-dynamische Wirkung) (RUBNER, RIETSCHEL) 179.
 Eiweißcalorien 52.
 Eiweißdiät, Stoffwechsel bei 28.
 Eiweißgehalt des Futtergemisches 1178.
 Eiweißernährung, Durchführbarkeit reiner 28.
 — reine, beim Hunde 1155.
 —, beim Menschen 29, 53.
 Eiweißinjektion, parenterale (Kreatinurie) 947.
 Eiweißkonsum verschiedener Arbeiter 148.
 Eiweißkörper, Zulagen von reinen 32.
 —, unterwertige (Glutin, Zein usw.) 105, 1152.
 —, Verbrennungszeiten von 38.
 —, vollkommene und unvollkommene 103, 769.
 —, vollwertige (Casein, Lactalbumin usw.) 1152.
 —, Zersetzlichkeit der 32.
 Eiweißmast 251.
 Eiweißmastsubstanz 253.
 Eiweißminimum und Aminosäuren 1154.
 — im Erhaltungsfutter (Pflanzenfresser) 116.
 —, Gesetz des 103.
 — im Hunger 84.
 —, physiologisches 85.
 —, praktisches oder hygienisches 86, 111.
 Eiweißnahrung bei Arbeit in heißem Klima 149.
 Eiweißretention 243.
 Eiweißsparer, Alkohol als 88.
 —, Fette als 88.
 —, Kohlehydrate als 87.
 —, Theorien über Kohlehydrate und Fette als 88.
 Eiweißstoffe der Nahrung, Einfluß auf Glykosurie 583.
 Eiweißstoffwechsel und Einfluß der Antipyretica 321.
 — und Arsen 317.
 — und Blausäure 318.
 — und Brombenzol 320.
 —, Carcinomatöser 278.
 —, endogener 85, 673, 897.
 —, exogener 86, 673.
 — und Exzitantien 319.
 —, intermediärer 671.
 — und Kohlensäure 317.
 — bei der Milchkuh 115.
 — und Narkotica 318.
 — bei Ödemkrankheit 235.
 Eiweißstoffwechsel und Opium 319.
 — der Pflanzenfresser 114.
 — und Rhodanate 318.
 — und Säuren 314.
 — und Schwermetalle 317.
 —, Störungen des 1249.
 Eiweißstoffwechselbestimmungen 65.
 Eiweißumbau 742.
 Eiweißumsatz bei Anämien 268.
 — im Fieber 289.
 — nach Fleischnahrung 36.
 — bei Halsmarkdurchschneidung 280.
 — bei Psychosen 209.
 — bei Überhitzungshyperthermie 282.
 Eiweißverbrennung, N-Ausscheidung als Maß der 41.
 Eiweißverbrennung, zeitliche Verhältnisse der 37.
 Eiweißzentrum, hypothetisches 291.
 Eiweißzerfall im Fieber 107.
 —, prämortaler 223.
 —, toxogener 292, 299.
 Eiweißzersetzung, reine 12.
 Eiweißzufuhr, Grenzen der 29.
 —, Umsatzsteigerung nach 38.
 —, parenterale 46.
 Ekgonin (Verhalten im Stoffwechsel) 1033.
 Eklampsie (Aminosäuren im Harn) 689.
 Elemente, lebensnotwendige für Pflanzen 341.
 Emphysem, Gaswechsel bei 269.
 „Endocryptase“ 722.
 Energetik der Wasserbewegung in der Pflanze 333.
 Energieausnützung autotropher Bakterien 337.
 — bei der pflanzl. Photosynthese 335.
 Energiegehalt einzelner Nahrungsmittel 27.
 — der Nahrungsstoffe 5, 24.
 Energieproduktion in Anaerobiose 402ff.
 — und Luxuskonsumtion 239.
 Energiespeicherung in Pflanzen 334.
 Energieumsatz im Hühnerei 464.
 — bei Hunger (Hunde) 226.
 — in der Pflanze 340.
 Energiebindung bei der pflanzlichen Assimilation 335.
 Energieverbrauch bei beruflicher Arbeit 150.
 Energiewechsel, Wirkung des Nordseeklimas auf 198.
 — der Pflanzenfresser 128.
 —, Methodik zur Untersuchung bei Pflanzenfressern 128.
 Energiewerte der Futtermittel (beim Pflanzenfresser) 119.
 Enthirnungsstarre und Muskelkreatin 943.
 „Entladungsspannung“ des Blutfarbstoffes 397.
 Entwicklung des Hühnerieis, Stoffumsatz während der 461.
 — von Säugetierembryonen 466.
 Entwicklungsarbeit, relative beim Hühnchen 462.
 —, — und spezifische der Seidenraupe 449.
 —, spezifische beim Hühnchen 462.
 Entwicklungsgeschwindigkeit und Oxydationsprozesse 412.
 Entwicklungsstoffwechsel der Fische 456.
 — der Pflanze 367.
 Entwicklungsvorgänge, Abhängigkeit von der Temperatur 411.
 Enzym, harnstoffbildendes 816.
 Epidermis, Verdickung durch Kälte- und Wärmereize 1300.
 Erfristungstod 1302.
 Ernährung, qualitativ unzureichende 1143.
 —, Stoffwechsel bei einseitiger und normaler 28.
 Ernährungsweise bei Arbeitenden 148.
 Erythrit (Verhalten im Stoffwechsel) 998.
 Erythem der Haut bei Pellagra 1238.
 Essigsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 649, 1001.
 Esterglykuronsäuren (Verhalten im Stoffwechsel) 1037.
 Esterifizierung des Cholesterins 1104.
 Etiollement bei Pflanzen 371.
 Euxanthinsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1036.
 E-Vitamin 1231.
 Exogene Körperbestandteile 1164ff.
 Exkrete, pflanzliche 373.
 Extraktivstoffe, stickstoffhaltige 28.

- Exponentialgesetz (JANISCH) bei Pflanzen 349.
 Exponentialkurve 407ff.
 Extinktion photochemische 337.
 Extraktivstickstoffe der niederen Tiere 427ff.
 —, N-haltige (Energiegehalt) 25.
 Extremitätenknochen, Epiphyseanteil, bei Rachitis 1190.
 Faktor B, wasserlöslicher 1201.
 — C, wasserlöslicher 1218.
 Farbstoffe, respiratorische 397.
 Ferment, Cholesterinester spaltendes 1099.
 Fermentkomplex, Zuckerspaltender 485.
 Fett (qualitative Insuffizienz der Nahrung bei Mangel an) 1155.
 — in den Nahrungsmitteln 22.
 —, Energiegehalt 26.
 — und Phosphatide 628.
 —, Ersatz durch Alkohol 326.
 —, KH-Neubildung aus 5, 124, 502, 610.
 —, jodiertes (Verhalten im Stoffwechsel) 1008.
 — und Kohlenhydratverbrennung, quantitative Beziehungen 669.
 —, Umwandlung in Kohlehydrat 611.
 Fettablagerung 45, 619.
 — aus Nahrungsfett 124.
 Fettaufnahme durch die normale Leber 622.
 Fettbildung aus Eiweiß 44, 608.
 —, endogene 1274.
 —, exogene 1273ff.
 — der Hefe 654.
 — im Käse 609.
 — beim Pflanzenfresser 124.
 — aus Eiweiß (beim Pflanzenfresser) 116.
 — durch Infusorien 122.
 Fettgewebswucherung 1268.
 Fettinfiltration 609.
 —, degenerative 1273.
 Fettleber und Lipämie 624.
 —, phlorihizindiabetische 617.
 Fettmetamorphose 610.
 Fettmobilisation aus den Depots 621.
 Fettphanerose 609, 1269.
 Fettsäuren, Abbau 635, 824.
 Fettsäuren, Aufbau im Organismus 652.
 —, aromatische (Abbau) 633.
 — im Blutplasma 630.
 — (Verhalten im Stoffwechsel) 1000.
 —, höhere mit ungerader Kohlenstoffzahl (Verhalten im Stoffwechsel) 1002.
 —, ungesättigte (Verhalten im Stoffwechsel) 1002.
 — mit verzweigten Ketten (Verhalten im Stoffwechsel) 1001.
 Fettspeicherung und Glykogenansatz in der Leber 623.
 Fettstoffwechsel, intermediärer, und Acidosis 606.
 —, allgemeiner 607.
 — und B-Vitamin 1211.
 —, intermediärer 630.
 — in den verschiedenen Organen 625.
 —, Störungen des 1273.
 — und Winterschlaf 616.
 Fettsucht und Stoffwechsel 298.
 — und Überernährung 254.
 — und Luxuskonsumption 257.
 Fetttransport 1209.
 Fettüberernährung, sekundäre spezifisch-dynamische Wirkungen 243.
 Fett-Umbildung und Neubildung im Intermediärstoffwechsel 656.
 Fettumsatz (Acetonkörperbildung) 667.
 Fettverbrennung 608.
 „Fibrinolyse“ 730.
 Fieber bei seelischen Erregungen 206.
 — bei Hysterischen 206.
 Fische, Ernährung der 456.
 Fleisch, Verfütterung von arteigenem 35.
 Fleischnahrung, Energieausnutzung 135.
 Formaldehyd, Verarbeitung durch die Pflanze 605.
 — Verhalten im Stoffwechsel 999.
 Formamid (Verhalten im Stoffwechsel) 1009.
 Frostgangrän 1302.
 Früchte als antiskorbutische Stoffe 1224.
 — Gehalt an B-Vitamin 1217.
 Fructose (Angreifbarkeit im Stoffwechsel) 479.
 — (Verhalten im Stoffwechsel) 999.
 Fumarsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 520.
 Furanderivate (Verhalten im Stoffwechsel) 1030.
 Furfurakrylsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1040, 1045.
 Furfurol (Verhalten im Stoffwechsel) 1030, 1045.
 Furfurpropionsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1030.
 Furoylessigsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1030.
 Fumarsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1005.
 Funktionsglykogen 1276.
 Futter, Nährleistung eines 1154.
 Futtermittel, verschiedene, der Pflanzenfresser 128.
 Galaktose und Lactose im Stoffwechsel 507, 999.
 Galakturonsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1006.
 Gallencholesterin 1118.
 Gallenfarbstoff, Menge 888.
 Gallussäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1021, 1039.
 Gangrän, symmetrische 1286.
 Gärung, alkoholische, Formen der 496.
 Gärungserreger im Verdauungsschlauch bei Pflanzenfressern 122.
 Gasphegmone 1297.
 Gaswechsel bei Asthma, Emphysem, Bronchitis, Lungeninfarkt usw. 269.
 — des Froschrückenmarks 200.
 — bei Hyperthermie 282.
 — der Pflanzen 333.
 — von Säugetierembryonen 466.
 — bei Temperaturskollaps 294.
 — bei B-Vitaminmangel 1210.
 Gaultheriaöl (Verhalten im Stoffwechsel) 1039.
 Gefäßverengung, toxische 1290.
 Gelbpigment und Vitamin A bei Pflanzen 1198.
 Gehirnarbeit, Stoffwechsel 201.
 Gemüse, Gehalt an C-Vitamin 1224.
 Gentisinsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1038.
 Gerste, geschälte, (Beriberi erzeugend) 1203.
 — (Vitamin B) 1217.

- Gesamtcalorienumsatz, Eiweißanteil 34.
 Gesamtkreatinin (Verhalten im Stoffwechsel 931.)
 Gesamtkraftwechsel (Definition) 139.
 Gesamtstoffwechsel bei Eiweißzufuhr 48.
 — des Gehirns 199.
 — bei Nierenerkrankungen 273.
 —, Pathologie des 260.
 — bei malignen Tumoren, Anomalien des 277.
 Gesamtstoffwechselzentrum 298.
 Gesamtumsätze bei Pflanzen 328.
 — der Pflanzenfresser 113.
 —, Pharmakologie des 301.
 — im Wachstum 167.
 Gewebssatmung 498, 1210.
 Gewebseiweiß, Abbau von (einschließlich Autolyse) 721.
 —, Umbau von 737.
 „Gewebstoffwechsel“ und N-Umsatz 85.
 Gewebszerfall (Kreatin und Kreatinin) 947.
 Gifte, Erhöhung der Körpertemperatur durch 306.
 —, Herabsetzung der Körpertemperatur 306.
 — Veränderung des Grundumsatzes 307.
 Globulin im Blut 740.
 —, künstliches 742.
 Glucoheptonsäurelacton (Verhalten im Stoffwechsel) 1007.
 Gluconeogenese 826, 844.
 Glucosamin (Verhalten im Stoffwechsel 998.
 Glucosane (Verhalten im Stoffwechsel) 1000.
 Gluconsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1006.
 Glucoside (Verhalten im Stoffwechsel) 1000.
 Glucoson (Verhalten im Stoffwechsel) 1000.
 Glutamin als Paarling 1041.
 Glutaminsäure, Neubildung 768.
 Glutarsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1005.
 Glycerin (Verhalten im Stoffwechsel) 998.
 Glycerinsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1003.
 Glykogen, labiles 1276.
 Glykogenbildung 509.
 Glykogeninfiltration 1276.
 Glykogenmobilisierung 579.
 Glykogenolyse 578.
 Glykogenretention aus extracellulären Ursachen 1276.
 Glykogenspeicherung (pathologische) 1276.
 Glykoll, Abspaltung aus Aminosäuren? 764.
 — Bildung im Organismus 1039.
 —, Menge im Eiweiß 762.
 — Verhalten im Stoffwechsel 1008.
 Glykokollpaarung 1039.
 Glykolaldehyd (Verhalten im Stoffwechsel) 999.
 Glykole (Verhalten im Stoffwechsel) 998.
 Glykolsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1003.
 Glykolydiharnstoff (Verhalten im Stoffwechsel) 1010.
 Glykolyse 532.
 — embryonale 533.
 Glykoneogenie (Verhalten im Stoffwechsel) 514.
 Glykoproteide bei Degenerationen 1253.
 Glykoside als Zwischenprodukt 1035.
 Glykosidglykuronsäuren (Verhalten im Stoffwechsel) 1036.
 Glykosurie, Abhängigkeit von der Größe der Calorienzufuhr 584.
 — nach Aufnahme von Eiweißstoffen 583.
 — nach Aufnahme von Lävulose 583.
 — nach Aufnahme von Milchzucker 583.
 —, Wirkung der Muskel-tätigkeit 585.
 — nach Aufnahme von Stärke 583.
 Glykuronsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1066, 1035.
 Glykuronsäureverbindungen (Bildungsmechanismus) 1035.
 Glyoxal (Verhalten im Stoffwechsel) 999.
 Glyoxylsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1003.
 „Gradient“ 395.
 Gravidität, Umbau von Gewebseiweiß 740.
 — Eiweißstoffwechsel 679.
 Grenzkonzentrationshypothese 603.
 „Growth-promoting factor“ 1239.
 growth-promoting water soluble B-factor 1203.
 Grundumsatz und Abfuhrmittel 308.
 — nach Adrenalin 304.
 — bei Anilinvergiftung 302.
 — nach Atropin 304.
 — bei Blausäurevergiftung 302.
 — nach Cholin 304.
 — nach Applikation von Cocain, Coffein, Ephedrin, Lobelin, Hexeton usw. 305.
 — und Curare 306.
 —, Wirkung der Hormone 303.
 — nach Kohlensäureeinnahme 304.
 — bei Kohlenoxydvergiftung 301.
 — und Morphinismus 306.
 — des Neugeborenen 187.
 — nach Phloridzin 304.
 — jenseits des Säuglingsalters 189.
 — bei Sedativis 305.
 — nach Anwendung von Schlafmitteln 305.
 — bei Vergiftung mit Schwefelwasserstoff und bei Schwefelzufuhr 302.
 — und Schwermetallsalze 309.
 Grundumsatzveränderungen bei Nierenkrankheiten 275.
 Grundumsatzwerte bei Säugtieren 466.
 Guanidinbasen (Verhalten im Stoffwechsel) 962.
 Guanidinderivate (Verhalten im Stoffwechsel) 1011.
 Guanidocapronsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1011.
 Halogenalkohole (Verhalten im Stoffwechsel) 1036.
 Halogenphenacetursäuren (Verhalten im Stoffwechsel) 1040.
 Halogenalkyle (Verhalten im Stoffwechsel) 1007.
 Halogenbenzoesäuren (Verhalten im Stoffwechsel) 1021.
 Halogenderivate, aromatische (Verhalten im Stoffwechsel) 1017.
 Halogenverbindungen (Verhalten im Stoffwechsel) 1007.
 Halsmarkdurchschneidung, Eiweißumsatz bei 280.
 —, Stoffwechsel bei 279.
 „Hämoklastische Krise“ 700, 707.

- Hämolysinbildung bei vitaminarmer Nahrung 1232.
 Hämorrhagischer Infarkt 1290.
 Harn, autolytisches Enzym 730.
 —, kalorischer Quotient 135.
 Harnacidität 908.
 Harnquotient (D: N) beim Diabetes 614.
 Harnsäure, Glykokollbildung 763.
 —, Synthese 1053.
 Harnsteine bei Mangel an fettlöslichem Vitamin 1191.
 Harnstoff im Blut 819.
 —, eiweißspaltende Wirkung 760.
 —, Wirkung auf Fleischbildung 120.
 —, freier 993.
 —, Funktion 823.
 —, Verteilung im Körper 818.
 —, Wirkung auf Milcherzeugung 121.
 — in den Organen 823.
 — im Pflanzenorganismus 993.
 — in Sekreten 823.
 Harnstoffausscheidung, relative 821.
 Harnstoffbildung, Thermochemie 811.
 Harnstoffbildungsvermögen 802.
 Harnstoffderivate im Stoffwechsel 1010.
 Haut, Erythem der 1238.
 Haut- und Lungenatmung der Frösche 457.
 Hautangrän, multiples neurotisches 1286.
 Hefe, Wachstum der 1216.
 Hefennucleinsäure, Spaltstücke der 1062.
 Heptylsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1002.
 Herpes zoster gangraenosus 1286.
 Herzfähigkeit, Temperaturkoeffizient der 408ff.
 „Heteroalbumose“ 743.
 Heterocyclische Verbindungen, Abbau 1029.
 Hexahydrobenzoesäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1021.
 Hexose, Spaltung der 485.
 H-Ionenkonzentration und Alkalireserve bei der diabetischen Acidose 660.
 Hippursäure (Bildungsmechanismus) 1039.
 Hippursäurebildung (Ort) 1040.
 Hippursäuresynthese (Neubildung von Glykokoll) 762.
 Homogentisinsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1023, 1038.
 Homohydrochinon (Verhalten im Stoffwechsel) 863.
 Hühnerberiberi 1205.
 Hühnerei, Gaswechsel des 463.
 Humussubstanzen als N-Nahrung für Pflanzen 991.
 Hunger, Eiweißumsatz im 222.
 —, Fettzersetzung im 221.
 —, Gewichtsverluste 213.
 —, Ketonurie 221.
 —, bei Kindern 220.
 —, Wärmeproduktion beim Menschen im 217.
 Hungerosteopathie 806.
 Hungerstoffwechsel verschiedener Insekten 451.
 — der niederen Tiere 424.
 — der Pflanze 329.
 Hungerversuche an Hunden (Oxydationsgröße) 215.
 — an Ochsen (Oxydationsgröße) 216.
 — an niederen Tieren 214, 404.
 Hyalin, Quellbarkeit des 1262.
 Hyaline Entartung 1262.
 Hydantoin (Verhalten im Stoffwechsel) 1010.
 Hydratopasäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1025.
 Hydroaromatische Verbindungen (Verhalten im Stoffwechsel) 1021.
 Hydrochinonessigsäure (Homogentisinrömol) Verhalten bei Leberdurchblutung 638.
 Hydracrylsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1003.
 „Hungermark“ bei Mangel an C-Vitaminen 1220.
 Hunger- und Kriegsosteopathie 1237.
 Hydrouracil (Verhalten im Stoffwechsel) 1011.
 Hyperappetenz 255.
 Hypercholesterinämie 1103.
 — bei Diabetes mellitus 1111.
 — experimentelle, Atherom und Xanthom bei der 1138.
 —, infektiöse 1139.
 —, pathologische 1110.
 Hyperglykämie, alimentäre 554.
 —, experimentelle 553.
 Hyperklykämie, hypophysäre 549.
 —, nichtdiabetische 545.
 — durch pharmakologische Einwirkung 550.
 — durch periphere Sympathicusreizung 552.
 — durch zentrale Sympathicusreizung 550.
 —, thyreogene 549.
 Hypoglykämie 578, 1211.
 Hypertonie, Stoffwechsel bei 271.
 Hypophysenerkrankungen (und Aminosäuren) 714.
 Hypothalamus-Hyperglykämie 547.
 Ikterus, hämolytischer, Stoffwechsel bei 276.
 Imidazol (Verhalten im Stoffwechsel) 1032.
 Imidazolacrylsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1033.
 Imidazolbrenztraubensäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1033.
 Imidazolpropionsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1033.
 Iminoallantoin (Verhalten im Stoffwechsel) 1011.
 Inaktivitätsatrophie 40.
 Inanitionssymptome 1209.
 Indicanurie, metabolische 889.
 Indoläthylalkohol (Verhalten im Stoffwechsel) 1032.
 Indoläthylamin (Verhalten im Stoffwechsel) 1032.
 Indolcarbonsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1032.
 Indolpropionsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1032.
 Indolringbildung 873.
 Indoxyl (Verhalten im Stoffwechsel) 1038.
 Infiltration, fettige 1268.
 Infusorien im Pansen 122.
 Inkubationszeit, Stoffwechsel in der 298.
 Inosit (Verhalten im Stoffwechsel) 998.
 Insuffizienz, qualitative, der Nahrung 1148, 1161.
 — der Nahrung durch Mangel an Vitaminen 1158.
 Insuffizienzerscheinungen bei Vitaminmangel 1153, 1161, 1166.
 — bei Mangel an B-Vitamin 1203, 1209.
 Insulin (Einfluß auf die Zuckerbildung aus Fett) 616.

- Insulinwirkung, Theorie der 569, 579.
- Intarvin (Verhalten im Stoffwechsel) 670.
- Intermediärstoffwechsel der niederen Tiere 420.
- Iso- und Aminosäuren (Abbau der) 639.
- Isobutylalkohol (Verhalten im Stoffwechsel) 997.
- Isodynamie 5, 134, 1151.
- und spezifisch dynamische Wirkung der Nährstoffe 138.
- Isodynamiekoeffizienten für 100 g Fett 138.
- Isopropyl-bromopenylbarbitursäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1011.
- Jodäthyl (Verhalten im Stoffwechsel) 1007.
- Jodfett (Verhalten im Stoffwechsel) 1008.
- Jodoform (Verhalten im Stoffwechsel) 1007.
- Jodpropionsäure, β - (Verhalten im Stoffwechsel) 1008.
- Jodstoffwechsel und Milchergiebigkeit 127.
- Jodzähl des Zellfettes und des Depotfettes 621.
- Jodzufuhr und Assimilation von Calcium und Phosphor 127.
- KANLERSche Krankheit 744.
- Kakodylsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1013.
- Kalkarme Kost (Insuffizienz der Ernährung) 1158.
- Kalkgicht 1281.
- Kalkmetastase 1280.
- Kalkretention 1281.
- „Kalksalzfänger“ 1279.
- Kalktransport 1280.
- Kalküberschuß im Blut 1281.
- Kalorienproduktion bei verschiedenen Berufen 151.
- Kalorischer Quotient, Abhängigkeit von der Ernährung 136.
- Kaltblüter, Oberfläche und Stoffwechsel 165.
- Karamelzucker (Verhalten im Stoffwechsel) 1000.
- Katabiose 1291.
- Katatonischer Stupor, Gaswechsel bei 210.
- Keratingranula 1254.
- Keratitis neuroparalytica 1285.
- Keratomalacie 1173, 1175.
- Keratome der Haut 1254.
- Kernsubstanzen, Energiegehalt 26.
- Ketone, aromatische (Verhalten im Stoffwechsel) 1016.
- Ketone (Verhalten im Stoffwechsel) 999.
- Ketonsäuren (Verhalten im Stoffwechsel) 1003.
- Ketonurie 591.
- KH im Stoffwechsel, Bevorzugung der 72.
- Kieselsäure in Pflanzen 343.
- Kindlicher Organismus, Bedeutung der Vitamine für die Entwicklung 1234.
- Knochenveränderungen, osteoporotische 1187.
- Knochenwachstum bei Tieren 1177.
- Koeffizient, assimilatorischer, bei Pflanzen 334.
- Kohlehydrate, Abbau der 477.
- , Ersatz durch Alkohol 325.
- , antiketogene Wirkung 669.
- , Aufbau der 508.
- , Austausch zwischen Blut und Körperzellen 471.
- , Mengenverhältnis in Blättern 604.
- , Umwandlung in Fette 70.
- , Einordnung im Gesamtstoffwechsel 71.
- der Nahrung, Bestimmung der 6.
- in den Nahrungsmitteln 23.
- in den Nucleinsäuren 1055.
- , Aufbau der, in der grünen Pflanze 595.
- , eiweißsparende Wirkung der, bei Pflanzenfressern 123.
- , spezifisch-dynamische Wirkung der 73.
- Kohlehydratbildung aus Eiweiß und Fetten 66.
- Kohlehydratfreie Kost 857.
- Kost (Ernährungsinsuffizienz) 1156.
- Kohlehydratreserven 45.
- Kohlehydratsäuren (Verhalten im Stoffwechsel) 1006.
- Kohlehydratstoffwechsel und B-Vitamine 1211.
- , intermediärer, Physiologie und Pathologie des 469.
- , Koordination des 536.
- des Muskels 541.
- im Fieber 288.
- , Störungen des 1275.
- Kohlehydratüberernährungsversuche 242.
- Kohlehydratumsatz, Abhängigkeit der Acetonkörperausscheidung 662.
- Kohlehydratmangel 883.
- Kohlehydratsmangel, Kreatinurie 949.
- Kohlendioxyd, Bewegung in der Pflanze 597.
- Kohlendioxydassimilation 595.
- Kohlendioxydassimilation, Wirkung äußerer Faktoren 599.
- , Wirkung innerer Faktoren 599.
- , chemische Gleichung 595.
- Teilreaktionen 600.
- Kohlenoxydbewegung in der Pflanze 597.
- Kohlensäure, Retention von 44.
- Kohlensäureaufnahme der Pflanzen 345.
- Kohlensäureassimilation der Pflanze 334, 350, 365, 375.
- Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes bei Acidose 662.
- Kohlensäurespannung, alveoläre, bei der diabetischen Acidose 660.
- Kohlenstoff, „desoxydabler“ 1212.
- Kohlenstoffabgabe in Gramm pro Quadratmeter 190.
- Kohlenstoffausscheidung 12.
- Kohlenstoffbindungen, Bildung neuer, im Organismus 1045.
- Kohlenwasserstoffe, aromatische 1013.
- , Verhalten im Stoffwechsel 997, 1036.
- Kolliquationsnekrose 1294.
- Komenaminsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1030.
- Kompensationspunkt der pflanzlichen Assimilation und Atmung 334.
- Komplementgehalt (des Serums) 1232.
- Koprosterin (Verhalten im Stoffwechsel) 1119.
- Korksäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1006.
- Körnerfrüchte, Gehalt an B-Vitamin 1217ff.
- Körpereweiß 1249.
- , Abartung von 754.
- , Zuckerbildung 848.
- Körpergewicht, Anteil der Organe am 18.
- Körpermaß und Energieverbrauch 163.
- Kostformen zur experimentellen Erzeugung der Rachitis 1184ff.
- Kostmaße 134, 142.

- Kot, Kaloriengehalt bei verschiedener Nahrung 8.
 Kotscheidung, Energieverlust 136.
 — bei Stoffwechselversuchen 7.
 Krankheiten und ihr Einfluß auf die Glykosurie 585.
 Kreatin im Blut, Menge des 955.
 —, Funktion 935.
 —-Kreatininbildung 955.
 — im Urin (maligne Neubildungen) 948.
 Kreatinurie bei Frauen 941.
 Krebsgewebe, Einfluß der Röntgenstrahlen 1303.
 Krieger- und Hungerosteopathie 1237.
 Kropf, Störungen bei Mangel an Vitamin B 1208.
 Kynurensäure (Verhalten im Stoffwechsel) 737, 1031.
 Lactalbumin, biologische Wertigkeit 1152.
 Lactose (Verhalten im Stoffwechsel) 1000.
 LANGERHANSsche Inseln 560.
 Lävulinsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1004.
 Leber, Acetonkörperbildung in der 881.
 —, Aminosäurenabbau 820, 792.
 —, Aminosäureverarbeitung 715.
 —, Veränderungen bei Cholesterinfütterung 1126.
 —, Degeneration der 1177.
 —, Desaminierung in der 713.
 —, Eiweißaufbau 717.
 —, Erkrankungen der 689, 821.
 —, Glykogenbildung 826.
 —, Harnstoffbildung 800, 817, 810.
 —, postmortale Harnstoffbildung 817.
 —, Insulinwirkung auf die 576.
 —, Histidinabbau 892.
 —, NH_3 -Bildung 808.
 Leberatrophie 821.
 —, akute, gelbe, Stoffwechsel bei 276.
 — (autolytische Vorgänge) 732.
 Lebererkrankungen, Hyperaminacidose 684.
 —, dynamische Wirkung der Nahrung 276.
 Leberexstirpation, Einfluß auf den N-Stoffwechsel 820.
 Leberexstirpation, Kreatinin 953.
 —, Einfluß auf den Fett- und K.H.-Stoffwechsel 613.
 Leberinsuffizienz 822.
 Leberverfettung bei konsumierenden Krankheiten 623.
 Leberverfettung und Phosphorvergiftung 623.
 — pathologische 623.
 Leberzellen, Eiweißschollen in den 39.
 Leichenwachsbildung 609, 1271.
 Leucin und Tyrosin, Vorkommen im normalen Harn 680.
 Leukämie, Vermehrung der Aminosäuren 692.
 Leukoeyten (Autolyse) 730.
 Licht, ultraviolettes, Wirkung auf die Rachitis 1187.
 Lichtausnützung bei der pflanzlichen Photosynthese 335, 360, 601.
 Lichtwirkung auf pflanzlichen Stoffwechsel 352.
 lime-juice 1225.
 Linienprobe bei Rachitis 1185ff.
 Linolsäuregehalt der Phosphatide 630.
 Lipämie 1106.
 —, pankreatogene 1109.
 — und Fettleber 624.
 Lipocholesterinämie 1107.
 Lipochrom 1266.
 Lipofuscin 1266.
 Lipodierese 627.
 Lipide, Verhältnis zueinander im Blut 1106.
 Lipidlöslichkeit chem. Substanzen (Veränderung durch Paarung) 1034.
 Lipidnephrose 1139.
 Lipidstoffwechsel der Keimdrüsen 1129.
 — der Ovarien 1132.
 Lipopexie 622, 627.
 Luminal (Verhalten im Stoffwechsel) 1011.
 Lunge, Autolyse 729.
 „Lungengröße, relative“ 387.
 Lungeninfarkt 1290.
 —, Gaswechsel bei 269.
 Luxuskonsumption bei Kindern 249.
 —, Schilddrüse bei 250.
 Lysin (Verhalten im Stoffwechsel) 1147.
 Mais (Gehalt an Vitamin B) 1217.
 Malamid (Verhalten im Stoffwechsel) 1010.
 Malonsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1004.
 Maltose (Verhalten im Stoffwechsel) 1000.
 Malum perforans 1286.
 Mannit (Verhalten im Stoffwechsel) 998.
 Mandelsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1022.
 Mangel an Calcium und Vitamin 1186.
 Masteiweiß 40.
 Mekonsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1030.
 Melaninbildung 1265.
 Mercaptane (Verhalten im Stoffwechsel) 1012.
 Mercaptursäuren 737, 1042, 1044.
 Merochinone (Verhalten im Stoffwechsel) 866.
 Mesitylen (Verhalten im Stoffwechsel) 1014.
 Mesoxalsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1004.
 Metacholesterin (Verhalten im Stoffwechsel) 1101.
 Metamorphose, albuminöskörnige 1250.
 —, fettige 1247, 1268.
 — der Insekten 443ff.
 Methoxyphenylalanin (Verhalten im Stoffwechsel) 1024.
 Methoxyphenylpropionsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1025.
 Methylphenylalanine (Verhalten im Stoffwechsel) 1024.
 Methylanthine (Verhalten im Stoffwechsel) 1012.
 Methylalkohol, Verhalten im intermediären Stoffwechsel 997.
 Methylaminopropionsäure α - (Verhalten im Stoffwechsel) 1009.
 Methylarginin δ - (Verhalten im Stoffwechsel) 1009.
 Methylcholin (Verhalten im Stoffwechsel) 1031.
 Methylchlorid (Verhalten im Stoffwechsel) 1007.
 Methylierungen im Organismus 642, 1045.
 Methylglyoxal, Abbau des 495.
 Methylpurine im Stoffwechsel (Verhalten der 1080).
 Methyltyrosin (Verhalten im Stoffwechsel) 1024.

- Methyluracil (Verhalten im Stoffwechsel) 1012.
 Methylimidazol (Verhalten im Stoffwechsel) 1033.
 Methylpiperidin (Verhalten im Stoffwechsel) 1030.
 Methyl- β -Phenylpropionsäure 1025.
 Methyltryptophan (Verhalten im Stoffwechsel) 1032.
 Methylzimsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1025.
 MEYERHOFscher Quotient 532.
 Mg-Stoffwechsel beim Pflanzenfresser 126.
 Mikronekrose 1296.
 Milch (Vitamingehalt) 1225.
 —, kondensierte, Gehalt an C-Vitamin 1228.
 —, „eiweißfreie“ (Vitamingehalt) 1151.
 Milchdrüse, Eiweißaufbau 718.
 Milchsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 492, 1003.
 Milchsäurebildung beim lebenden Frosch 402.
 Milchsäuregärung 528.
 Milchspender, Nahrung des — und Vitamingehalt der Milch 1225.
 Milz, Anaphylaxie 679, 754.
 Milzexstirpation und Aminosäuren 695.
 Milzinfarkt 1289.
 Mineralstoffe 1147, 1157.
 Mineralstoffwechsel beim Pflanzenfresser 125.
 —, Störungen des 1276.
 Minimum-Gesetz (LIEBIG) bei Pflanzen 346.
 Mineralstoffaufnahme durch Pflanzen 345, 356, 368.
 MÖLLER-BARLOWSche Erkrankung 1222.
 Mollusken, Stoffwechsel 438.
 Morbidität an Tuberkulose 1236.
 Morphin im Stoffwechsel 1034.
 Muconsäure im Stoffwechsel 1013.
 Muscarin im Stoffwechsel 1033.
 Muskel, Brenztraubensäure, Bedeutung für den Stoffwechsel 832.
 Muskelatrophie nach Nervendurchschneidung 732.
 — und minim. N-Ausscheidung 91.
 Muskelerkrankungen, Kreatin und Kreatinin 914.
 Muskelfleisch (Gehalt an Vitamin C) 1226.
 Muskelkontraktion (Energielieferung durch Fett) 618.
 Muskelsubstanz, Ansatz von 39.
 Muskelstoffwechsel 530.
 Muskelätigkeit, Einfluß auf Grundumsatz 175.
 Muskeltonus (Kreatin) 945.
 Muttermal, Pigmente 1264.
 Myelomalacie 1288.
 Myomalacie des Herzens 1288.
 NaCl-Stoffwechsel 125.
 Nährlösungen, Wirkung auf Pflanzen 363.
 Nährstoffe, Minimalbedarf höherer Pflanzen an 344.
 —, spezifisch-dynamische Wirkung der 138.
 Nährstoffaufnahme durch Pflanzen im Verlauf des Wachstums 368.
 Nährstoffe, Unentbehrlichkeit einzelner 1148.
 Nährstoffmenge, Einfluß auf die Gestalt der Pflanzen 358.
 —, Einfluß auf die Zusammensetzung der Pflanzen 357.
 —, Verwertung durch Pflanzen 354.
 Nahrung, dynamische Wirkung bei Anämien 266.
 —, Defekt der 1149.
 — und Grundumsatz 178.
 Nahrung, qualitative Insuffizienz der 1148, 1161, 1163.
 —, lipoidfreie 1144.
 —, Zusammensetzung bei verschiedenen Nationen 142.
 Nahrungsbedarf verschiedener Arbeiter 149.
 Nahrungscholesterin 1097.
 Nahrungsweiß 1249.
 —, Bestimmung des 6.
 Nahrungsfett, Bestimmung des 6.
 Nahrungshypercholesterinämie 1103.
 —, eiweißsparende Wirkung des 123.
 Nahrungsstoffe, reinste 1151.
 —, chemische Zersetzung der organischen 21.
 —, spezifisch-dynamische Wirkung 139.
 — autotropher Pflanzen, elementare Zusammensetzung 341.
 Nahrungsstoffe, organische, elementare Zusammensetzung 17.
 Nahrungsnucleine, Abbau der 1068.
 Nahrungsverbrauch des Menschen bei verschiedenen Berufen 142.
 N-Ansatz beim Pflanzenfresser. Einwirkung von Ammoniumacetat und Asparagin 120.
 Naphthalin, im Stoffwechsel 1015.
 Naphthoesäuren im Stoffwechsel 1040.
 Naphthylalanin im Stoffwechsel 1025.
 Naphthylamin, β -, im Stoffwechsel 1019.
 Narkotica, Wirkung auf Assimilation des Kohlendi oxyds 601.
 N-Assimilation in der grünen Pflanze 991.
 N-assimilierende Bakterien 991.
 Natrium in Pflanzen 343.
 N-Ausscheidung, minimale 89.
 —, —, Berechnung der 91.
 —, — und Alter der Versuchspersonen 91.
 —, — minimale Differenzen bei derselben Versuchsperson 93.
 —, — vorherige Ernährung und 90.
 —, Einfluß der Flüssigkeitsmenge 90.
 —, — und Kreatinin 110.
 —, — und Verträglichkeit der Nahrung 89.
 —, — und Bedeutung der accessoirischen Nährstoffe und Mineralien 89.
 —, — und verteilte Nahrungszufuhr 91.
 —, — und Säure-Basengleichgewicht 89.
 —, „Superposition“ der Stundenkurven 32.
 —, — und Rubnersches Oberflächen-gesetz 92.
 —, — und Temperatur 91.
 —, — Dauer der Versuchsperiode 90.
 —, — im Wachstumsalter 95.
 —, — und Wärme-produktion 92.
 —, — Werte bei normalen Menschen 93.
 Nebennieren, Exstirpation der (Sinken des Blutzuckers) 539.

- Nekrose, Auswirkungen der (Hirnerweichung, Fettgewebsnekrose usw.) 1305.
 —, arteriosklerotische 1289.
 Nekrobacillus 1298.
 —, bakterielle 1296.
 —, chemisch-toxische 1291.
 — durch nervöse Einflüsse 1284.
 —, infektiös-toxisch-entzündliche 1296.
 —, ischämische 1289.
 —, marantische 1288.
 —, mechanische oder traumatische 1304.
 —, örtlicher Tod 1282.
 —, vasculäre oder zirkulatorische 1287.
 —, physikalische 1299.
 nekrotisierende Entzündungen 1297.
 Nephrosen und Blutcholesterin 1139.
 Nerven, trophische, und Nekrosen 1284.
 Nervengewebe, Stoffwechsel des 533.
 Neutralschwefel im Harn nach Intoxikationen 1043.
 N-Gleichgewicht, minimales Caloriendeckung bei 87.
 — bei Carcinom 108.
 — bei Diabetes mellitus 108.
 —, minimales und Art der Eiweißkörper 95.
 — bei parentaler Eiweißzufuhr 108.
 —, minimales bei Fütterung von Aminosäuregemischen 104.
 —, —, bei Fütterung von Ammoniumsalzen und Harnstoff 104.
 —, —, Fehlerquellen bei Bestimmung des 87.
 — bei Hypothyreoidismus 108.
 —, minimales 85.
 —, —, im pathologischen Organismus 107.
 —, —, Untersuchungsmethoden 87.
 Nicotin im Stoffwechsel 1033.
 Nicotinsäure im Stoffwechsel 1030, 1040, 1043.
 Niere (Ort der Hippursäurebildung) 1040.
 Nieren im Stoffwechsel 626ff., 1218, 1226.
 Nierenarbeit, vermehrte, Einfluß auf Stoffwechsel 274.
 Nierenerkrankungen, Gesamtstoffwechsel bei 273.
 Nierenexstirpation, Respirationsversuche vor und nach 57.
 N-freie Extrakte der Nahrung 7.
 N-Gleichgewicht, minimales 29.
 Niereninsuffizienz, Kreatin und Kreatinin 955.
 —, Stoffwechsel bei 274.
 Nierenkrankheiten, Grundumsatzveränderungen 275.
 „N-Minimum“ 12.
 N im Futter 49.
 Nitrat- und Nitritorganismen 994.
 Nitratassimilation, Zwischenstufen der 992.
 Nitrate im Stoffwechsel 1046.
 — als Stickstoffnährstoffe bei Pflanzen 990.
 Nitratreduktion bei der höheren Pflanze 337, 992.
 Nitrile im Stoffwechsel 1009.
 Nitrobenzaldehyd im Stoffwechsel 1018.
 Nitrobenzol im Stoffwechsel 1018.
 Nitroalkylbenzol im Stoffwechsel 1018.
 Nitrogenbakterien 994.
 Nitrohippursäuren im Stoffwechsel 1040.
 Nitrophenol im Stoffwechsel 1018.
 Nitrophenylpropionsäure, o-, im Stoffwechsel 1018.
 Nitrotoluol, o-, im Stoffwechsel 1018.
 Nitrouracil im Stoffwechsel 1012.
 Nitroverbindungen, aromatische 1018.
 Noctal im Stoffwechsel 1011.
 Noma 1298.
 Normalkurve der Temperaturabhängigkeit des Stoffwechsels 409.
 Nucleine und Nucleinstoffwechsel 1047.
 Nucleinsäuren, Abbau der endogen entstehenden 1075.
 —, tierische, allgemeines über die 1059, 1066.
 —, Bedeutung im Zellstoffwechsel 1067.
 —, Aufbau der pflanzlichen 1062.
 Nucleinstoffwechsel, exogener 1068.
 Nucleinsäuren, Pyrimidine in den 1054.
 —, Spaltprodukte, einfache 1050.
 Nucleotid-Molekül 1057.
 — im intermediären Stoffwechsel 1069.
 N-Umsatz bei Temperaturkollaps 295.
 Nutzeffekt der menschlichen Arbeit 153.
 — verschiedener Nahrungsmittel 137.
 N-Verlust bei einseitiger Ernährung 141.
 Oberfläche und Stoffwechsel bei Kaltblütern 165, 384.
 — und Stoffwechselgröße 164, 382.
 Oberflächenaktivität 1034.
 Oberflächengesetz, Gültigkeit des 168.
 — für homoiotherme Tiere 383.
 Ochronose 852.
 —, degenerativer Einfluß bei der 1267.
 Ödemkrankheit, Eiweißstoffwechsel der 235.
 Olefine (Verhalten im Stoffwechsel) 997.
 O-Mangel als Folge der Erschöpfung 1248.
 Optimumgesetz bei Pflanzen (LIEBSCHER) 347.
 Organcholesterin 1121.
 Organismen, Zusammensetzung der 17.
 Organstoffwechsel, Alterationen des 262.
 Organverfettung 609.
 Oridin im Stoffwechsel 1213.
 Ornithursäuren im Stoffwechsel 1042.
 Ossifikation, periostale und endochondrale 1190.
 Osteomalacie 1237.
 Osteoporose 1220.
 — (Pflanzenfresser) 126.
 Oxalessigsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1005.
 Oxalsäure im Stoffwechsel 1004.
 Oxamid (Verhalten im Stoffwechsel) 1010.
 Oxanilsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1019.
 Oxybenzoesäuren, p- (Verhalten im Stoffwechsel) 1020, 1040.
 Oxybuttersäure, β - (Giftwirkung) 662.
 — (Verhalten im Stoffwechsel) 1004.
 Oxychinolin (Verhalten im Stoffwechsel) 1031, 1039.
 Oxycholesterin (Verhalten im Stoffwechsel) 1101.

- Oxydation der Fettsäuren 656.
 — der aromat. Fettsäuren 633.
 — der normalen Fettsäuren 635.
 —, β - der Ketone 1016.
 — der Fettsäuren (Mechanismus) 643.
 — durch Wasserstoffsulfoxid 632.
 Oxydationen bei starken Aderlässen 265.
 Oxydationsquotient der Milchsäure 529.
 Oxydationssteigerungen, afebrile 287.
 Oxydiphenylbiuret, p- (Verhalten im Stoffwechsel) 1019.
 Oxydoreduktionen, gekoppelte 495.
 Oxymandelsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1022.
 Oxyphenylalkylketone (Verhalten im Stoffwechsel) 1017.
 Oxyphenylaminoessigsäure, p- (Verhalten im Stoffwechsel) 1022.
 Oxyphenyläthylamin, p- (Verhalten im Stoffwechsel) 1020.
 Oxyphenyllessigsäuren (Verhalten im Stoffwechsel) 1022.
 Oxyphenylmilchsäure, dl-p- (Verhalten im Stoffwechsel) 1024.
 Oxypurine (Verhalten im Stoffwechsel) 1050.
 Oxyphenylbrenztraubensäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1024.
 Oxyssäuren 643, 736, 878.
 — (Verhalten im Stoffwechsel) 1003.
 Oxyvitaminsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1020.
 Pankreas, Bedeutung für Diabetes 558.
 —, innere Sekretion des 559.
 Pankreasextirpation, Störungen des Kohlehydratstoffwechsels nach 561.
 Pansenbakterien 122.
 Parabansäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1010.
 Paraffine (Verhalten im Stoffwechsel) 997.
 „Paraglykogen“ (Verhalten im Stoffwechsel) 420.
 Paraldehyd (Verhalten im Stoffwechsel) 999.
 Paralyse, progressive, spezifisch-dynamische Wirkung bei 209.
 Paramylum im Stoffwechsel 420.
 Paraxanthin (Verhalten im Stoffwechsel) 1012.
 Parenterale Zufuhr von C-Vitaminen 1221.
 PASTEUR-MEYERHOFSche Reaktion 528.
 Pasteurisieren der Milch, Einfluß auf den Vitamin Gehalt 1228.
 Pelargonsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1006.
 Pellagra 1238.
 Pentosane in den Nahrungsmitteln 23.
 Pentosen (Verhalten im Stoffwechsel) 999.
 Peptidasen im Fieber 292.
 Peptide (Autolyse) 723.
 — im Blut 700.
 — im Harn 702.
 Peptidolyse 725.
 Peptonorganismen 995.
 Pflanzen, elementare Zusammensetzung der 342.
 —, Gesamtsätze bei den 328.
 —, grüne (Gehalt an skorbutverhütenden Stoffen) 1219.
 —, grüne, Stoffwechsel der 1231.
 —, insektenfressende 995.
 —, Luxuskonsum 355.
 —, periodische Schwankungen der 358.
 Pflanzenfresser, Gesamtstoffwechsel der 113.
 Pflanzenkörper, Abnutzung des 329.
 —, Einflüsse auf die Zusammensetzung des 366.
 Pflanzenprodukte (Gehalt an B-Vitamin) 1217.
 Pflanzensamen (Gehalt an antiskorbutischen Vitaminen) 1224.
 PFLÜGERSches Grundgesetz 212.
 Pharmakologie des Gesamtstoffwechsels 301.
 Phenylaminobuttersäure im Stoffwechsel 1044.
 Phenylaminoessigsäure im Stoffwechsel 1044.
 Phenylelessigsäure im Stoffwechsel 633, 1042.
 Phenacetursäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1022, 1028, 1040.
 Phenanthren (Verhalten im Stoffwechsel) 1015.
 Phenetol (Verhalten im Stoffwechsel) 1016.
 Phenoläther (Verhalten im Stoffwechsel) 1015.
 Phenoläthersäuren (Verhalten im Stoffwechsel) 1020.
 Phenolcarbonsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1039.
 Phenole (Verhalten im Stoffwechsel) 1015.
 — im Blut 977.
 — Paarung 1036, 1038.
 Phenolester (Verhalten im Stoffwechsel) 1015.
 Phenolreaktion oder Aldaminreaktion 1249.
 Phenylacetaldehyd (Verhalten im Stoffwechsel) 1016.
 Phenylacetessigester (Verhalten im Stoffwechsel) 1026.
 Phenylalanin, β - (Verhalten im Stoffwechsel) 1024.
 —, γ - α - (Verhalten im Stoffwechsel) 1023.
 Phenyl- α -aminobuttersäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1026.
 Phenylaminoessigsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1022.
 Phenyläthyl-hexylketon (Verhalten im Stoffwechsel) 1017.
 Phenyläthyl-methylketon (Verhalten im Stoffwechsel) 1017.
 Phenyläthylalkohol (Verhalten im Stoffwechsel) 1016.
 Phenyläthylamin (Verhalten im Stoffwechsel) 1020.
 Phenylbrenztraubensäure im Stoffwechsel 667, 1024.
 Phenylbuttersäure (Verhalten im Stoffwechsel) 633, 1026.
 Phenylcinchoninsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1027.
 Phenylcapronsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 633, 1022.
 Phenylglycin (Verhalten im Stoffwechsel) 1019.
 Phenylglycerinsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1024.
 Phenylglyoxal (Verhalten im Stoffwechsel) 1022.
 Phenylglyoxylsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1022.
 Phenylharnstoffderivate (Verhalten im Stoffwechsel) 1019.
 Phenylhydroxylamin. (Verhalten im Stoffwechsel) 1018.

- Phenylisocrotonsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1026.
- Phenyl- α -milchsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1024.
- Phenyl- β -oxybuttersäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1026.
- Phenylparaconsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1026.
- Phenylpropionylglykokoll (Verhalten im Stoffwechsel) 1023, 1028.
- Phenylpropionssäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1023.
- Phenylpropionosäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1023.
- Phenylpentensäuren (Verhalten im Stoffwechsel) 1027.
- Phenylserin (Verhalten im Stoffwechsel) 1024.
- Phenyluraminosäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1028.
- Phenylurethan (Verhalten im Stoffwechsel) 1019.
- Phenylvaleriansäure (Verhalten im Stoffwechsel) 634, 1027.
- Phloretindiabetes 829.
- Phlorrhizindiabetes 44, 580, 755, 825, 827, 841 ff.
- (Kreatinurie) 945.
- Phosphatarmut der Nahrung 1190.
- — — und Rachitis 1236.
- Phosphatester, Struktur des 480.
- Phosphatidämie 1107.
- Phosphatide und Fette (Beziehungen zwischen) 628.
- Phosphatidstoffwechsel der Muskulatur 626.
- der Organe 629.
- Phosphatspiegel im Blut bei Rachitis 1190, 1236.
- Phosphatsteine im Harntraktus bei Mangel an fettlöslichem Vitamin 1191.
- Phosphatwirkung bei der Rachitis 1187.
- Phosphornekrose 1294.
- Phosphorsäurekurve des Blutes, Beeinflussung durch Sonnenbestrahlung 1237.
- Phosphorsäure, vorgebildete in den Nucleinsäuren 1056.
- Phosphorverbindungen, organische 1187.
- Phosphorvergiftung (Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes) 662.
- und Leberverfettung 623.
- Phosphorylierung und Glykolyse 485.
- Photosynthese der Pflanzen siehe Kohlensäureassimilation 334.
- Phthalsäuren (Verhalten im Stoffwechsel) 1021.
- Physostigmin (Verhalten im Stoffwechsel) 1033.
- Picolin (Verhalten im Stoffwechsel) 1030.
- Pigment, autogenes 1263.
- , Kennzeichen der Menschenrassen 1264.
- Pigmente, hyaline 1263.
- Pigmentdegeneration 1263.
- Pigmentstoffwechsel, Störungen des 1263.
- Pikrinsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1018.
- Piperazin (Verhalten im Stoffwechsel) 1030.
- Piperidin (Verhalten im Stoffwechsel) 1030.
- Plasteinphänomen 724.
- Plattwürmer (Stoffwechsel) 434.
- PLAUT-VINCENTSche Angina 1298.
- Pneumokokken, Resistenz gegen 1232.
- Pneumonie, Lösungsvorgänge 729.
- Polyneuritis, experimentelle, pathologische Anatomie der 1212.
- gallinarum 1201.
- Polypeptide im Blut 707.
- „Präamyloid“ 752.
- Produktionswert der Futtermittel beim Pflanzenfresser 117.
- Propionsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1001.
- Propylalkohol (Verhalten im Stoffwechsel) 997.
- Propylbenzol (Verhalten im Stoffwechsel) 1014.
- Protein, vollwertiges 1159.
- „Proteinsäuren“ und Urochromogen 703.
- Proteolyse 725.
- Protoplasma, primäre Abartung des 263.
- Protozoen, Stoffwechsel der 430.
- Pseudomucine (Verhalten im Stoffwechsel) 1253.
- Pseudoxanthom 1138.
- P-Stoffwechsel beim Pflanzenfresser 126.
- Pubertät, Einfluß auf Energiestoffwechsel 197.
- Pubertäts- bzw. Adoleszentenrachitis 1237.
- Puppenstadium der Larve siehe Metamorphose 446.
- Purinbasen (Verhalten im Stoffwechsel) 1214.
- Purinderivate (Verhalten im Stoffwechsel) 1012.
- Purinkörper (Bildung von, insbes. von Harnsäure) 964.
- Purin-Nucleoside (Verhalten im Stoffwechsel) 1057.
- Purine, methylierte 1053.
- , Neubildung der, während der Entwicklung 463.
- , quantitative Bestimmung 1052.
- , Synthese 967, 1053.
- Purinring beim Menschen, Aufspaltung des 1073.
- Purinstoffwechsel, Einfluß des Nervensystems auf den 1081.
- , Störungen des 1086.
- Purinsubstanzen (Verhalten im Stoffwechsel) 962.
- P-Vergiftung 1271.
- Pyramidon (Verhalten im Stoffwechsel) 1032.
- Pyrazolderivate (Verhalten im Stoffwechsel) 1032.
- Pyridin (Verhalten im Stoffwechsel) 1030.
- Pyrimidinbasen (Verhalten im Stoffwechsel) 1011, 1214.
- Pyrimidin-Nucleoside (Verhalten im Stoffwechsel) 1058.
- Pyromyrsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1040.
- Pyronderivate (Verhalten im Stoffwechsel) 1030.
- Quercit (Verhalten im Stoffwechsel) 998.
- Rachitis 1236.
- , experimentelle 1187.
- bei Hunden 1181.
- , — pathologische Anatomie der 1190.
- , — bei Ratten 1185.
- , menschliche 1190.
- (Pflanzenfresser) 126.
- tarda 1237.
- , Symptome der echten 1182.
- Radium-Wirkung auf Entwicklungsvorgänge 1304.
- Reincalorien der Nahrungsstoffe 137.
- Reisarten bei Beriberierkrankung 1202.
- Relation: Calcium: Phosphorsäure 1236.
- Reservestoffbildung bei Pflanzen 330.

- Resistenz gegen Infektionen bei Mangel an C-Vitamin 1232.
- Resorptionsgeschwindigkeit der Kohlehydrate 471.
- Respirationsapparat von BENEDICT 192.
- Respirationsversuche an ernährungsgestörten Kindern 187.
- beim Singen und Sprechen 206.
- Respiratorischer Quotient und Chinin 311.
- — beim Diabetes 615.
- — der ersten Lebenswoche 179.
- — bei Pflanzen 366.
- — und Pharmaka 312.
- Resynthese, oxydative 529.
- Retention, fortdauernde von Stickstoff 30.
- Reticularzellen, Amyloidose 753.
- R.-G.-T. im Fieber 286.
- R.-G.-T.-Kurve der Warmblüter 418.
- Regel VAN 'T HOFFS (pflanzl. Stoffwechselprozesse) 365.
- Rhamnoside (Verhalten im Stoffwechsel) 1000.
- Rheinlachs, Biologie des 738.
- Rhodianwasserstoffsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1009.
- R.-Q. nach Leberausschaltung 613.
- Rubazonsäure (Bildung aus Pyramidon) 1032.
- Ruheperiode bei Pflanzen 330.
- Ruhezustände bei niederen Tieren 425.
- Saccharin (Verhalten im Stoffwechsel) 1027.
- Saccharose (Verhalten im Stoffwechsel) 1000.
- Saisondimorphismus der Hoden 1131.
- Salicylamid (Verhalten im Stoffwechsel) 1039.
- Salicylsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1039, 1040.
- Saligenin (Verhalten im Stoffwechsel) 1016.
- Salvarsan (Verhalten im Stoffwechsel) 1029.
- Salzaufnahme durch Pflanzen 356.
- Samen, Gehalt an skorbutverhütenden Stoffen 1219.
- Sauerstoffpartialdruck und Massenwirkungsgesetz 392ff.
- Sauerstoffpartialdruck, Stoffwechsel bei verschiedenem 392.
- Sauerstoffaufnahme der Pflanzen 345.
- Sauerstofftension in den Geweben 394.
- Sauerstoffverbrauch, Abhängigkeit vom Partialdruck 392ff.
- von verschiedenen Tieren 380.
- Sauerstoffzehrung des Blutes 263, 268.
- Säuglinge, Keratomalacie der 1236.
- Säureamide (Verhalten im Stoffwechsel) 1000, 1027.
- Säure-Basen-Gleichgewicht bei acidotischen Zuständen 659.
- bei Schwangeren 659.
- Säurebildung durch Desaminierung 970.
- Scopolamin (Verhalten im Stoffwechsel) 1033.
- Sebacinsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1006.
- Segelschiffberiberi 1235, 1147.
- Serumeiweiß, Bildung von 711, 741.
- „Siegelringzellen“ des Gallertkrebses 1253.
- Skorbut 1166.
- , beim Menschen 1235.
- , pathologische Anatomie des experimentellen 1220.
- , Stoffwechselveränderungen beim 1223.
- Skorbutepidemien 1227.
- Skorbutsymptome 1220.
- Spätrachitis 1237.
- Sorbit (Verhalten im Stoffwechsel) 998.
- Spumoid, heteromorphes 1252.
- Sputum, autolytisches Enzym 730.
- Squalen (Verhalten im Stoffwechsel) 997.
- Succinimid (Verhalten im Stoffwechsel) 1010.
- Sulfate (Rolle bei der Bildung der Ätherschwefelsäuren) 1038.
- Sulfide im Stoffwechsel 1046.
- Sulfite (Rolle bei der Bildung der Ätherschwefelsäuren) 1038.
- Sulfonal (Verhalten im Stoffwechsel) 1013.
- Sulfone im Stoffwechsel 1023.
- Sulfosäuren im Stoffwechsel 1013.
- Synthesen von Aminosäuren 734.
- Syphilis und Nekrose 1299.
- Schilddrüseneingabe und Eiweißersetzung 856.
- Schilddrüsenfütterung und Skorbut 1223.
- Schilddrüsensubstanz, Einfluß auf den Stoffwechsel 460.
- Schlaftheorie von PFLÜGER (und Stoffwechsel) 202.
- Schleimsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1006.
- Schnecken, Stoffwechsel der 439.
- Schwangerschaft und N-Ausscheidung, minimale 91.
- Schweine mit experimentellem Skorbut 1222.
- Schwefel, Assimilation des 995.
- im Harn 898.
- , nichtoxydierter 1153.
- (Rolle bei der Bildung der Ätherschwefelsäuren) 1038.
- Schwefelkomponente des Eiweißes 41.
- Schwefelsäurealkyläther (Verhalten im Stoffwechsel) 1013.
- Schweißsekretion und Wasserverdunstung 162.
- Spongien, Stoffwechsel der 431.
- „Spongosterin“ 431.
- Staphylokokken, Resistenz gegen 1232.
- Stärke (Beriberi erzeugend) 1203.
- und Zuckerblätter bei Pflanzen 602.
- STENSONScher Versuch 1288.
- Stickstoffansatz 28.
- Stickstoffausscheidung im Harn 589.
- der niederen Tiere 428ff.
- Stickstoffbilanz im Boden 991.
- , positive 30.
- Stickstoffernährung der grünen Pflanzen 990.
- Stickstoffgleichgewicht 30.
- Einstellung bei wechselnder Nahrung 31.
- Stickstoffquelle der Pflanzen 361.
- Stickstoff- und Schwefelassimilation bei Pflanzen 990.
- Stickstoff des Schweißes 33.
- Stimulationswirkungen auf Pflanzen 363.
- Stoffumsatz während der Entwicklung des Hühneries 461.

- Stoffwechsel bei Anämien 264.
- anhepatischer 953.
 - , Anomalien bei hepatolienalen Krankheiten 275.
 - , anoxydativer 399ff.
 - bei der Arbeit 144.
 - und Außentemperatur bei Warmblütern 156.
 - der Bienen 448.
 - Bilanzen bei Pflanzen 329.
 - Einfluß des B-Vitamins 1209.
 - bei einseitiger und normaler Ernährung 28.
 - Einfluß seelischer Erregungen 204.
 - bei Eiweißdiät 28.
 - bei normaler Ernährung 81.
 - bei einseitiger und normaler Ernährung 28.
 - in isolierten Extremitäten 61.
 - im Fieber 283.
 - der Froschlarven 460.
 - des Frühgeborenen 169.
 - , Hemmung des 862.
 - im Hunger beim Pflanzenfresser 113.
 - bei Hunger und Unterernährung 4.
 - bei afebrilen Infektionen 295.
 - in der Inkubationszeit 298.
 - Insekten 442—452.
 - , intermediärer, der einzelnen Nährstoffe 467ff.
 - , intermediärer, Verhalten körperfremder Substanzen 998.
 - , Jahresschwankungen des, bei Kaltblütern 457.
 - , Kategorien des 673.
 - bei einseitiger Kohlehydraternährung 65.
 - der N-haltigen Körper nichteiweißartiger Natur 119.
 - und Körperarbeit 150.
 - während der Metamorphose der Insekten 443ff.
 - , allgemeine Methodik zur Untersuchung 3.
 - in der Muskulatur, Herabsetzung desselben durch Gifte 305.
 - der N-freien Nährstoffe 123.
 - bei gemischter Nahrung 127.
 - bei Anomalien der Nahrungszufuhr 212.
 - , seine Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr 404.
- Stoffwechsel, Beziehung zur Größe und Oberfläche 154, 164, 379, 382.
- , Abhängigkeit von der Organisation 379.
 - der Ratte bei Unterernährung 225.
 - , Abhängigkeit von der Temperatur 407ff.
 - bei der Chlorose 264.
 - beim Diabetes mellitus des Menschen 588.
 - und Ruhezustände bei niederen Tieren 405.
 - von überlebenden tierischen Organen 262.
 - autotropher Pflanzen 328.
 - bei alternenden Pflanzenorganen 371.
 - , vergleichende Physiologie des 377.
 - bei psychischen Vorgängen 199.
 - bei verschiedenen Temperaturen 154.
 - und Temperatur bei Kaltblütern 155.
 - bei Überernährung 4.
 - bei Unterernährung (Pflanzenfresser) 114.
 - und Vitamine 15.
 - der Vögel und Säugetiere 461—466.
 - beim Wachstum 4.
 - im Winterschlaf 616.
 - der Wirbellosen 430—452.
 - der poikilothermen Wirbeltiere 452—461.
- Stoffwechselanstieg nach Nahrungsaufnahme 50.
- Stoffwechselbilanz 3.
- „Stoffwechselgröße, relative“ 379.
- , bei verschiedenen Tieren 380.
- Stoffwechselsteigerung nach Eiweißzufuhr 49ff., 53.
- und Nahrungszufuhr, Theorie der 55.
- Stoffwechselstörung, diätetische, Wesen der 563.
- Stoffwechselstörungen, Dys trophien 1245.
- , familiäre 876.
- Stoffwechselveränderungen, Beteiligung des endokrinen Systems 198.
- Stoffwechselversuche, Abgrenzung des Kotes 10.
- , Aschenbestandteile im Wasser 14.
 - , N-Ausscheidung 11.
 - , Ausscheidungswege des Stickstoffs 11.
 - , Auswahl der Tiere 10.
- Stoffwechselverschiedenheiten bei Pflanzen 374.
- Stomatitis pseudo-membranacea 1298.
- Strontiumsalze Bedeutung für die Knochenbildung 1188.
- Tannin (Verhalten im Stoffwechsel) 1021, 1039.
- Tartronsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1004.
- Taubenberiberi 1204.
- Temperatur und minimale N-Ausscheidung 91.
- , Einfluß auf pflanzlichen Stoffwechsel 365.
- Temperaturkoeffizient 407.
- der Alterung 414.
 - der Entwicklungsvorgänge 411ff.
 - der Herztätigkeit 408.
 - , Inaktivierungsvorgänge 413.
 - der Metamorphosegeschwindigkeit 412.
- Temperaturkoeffizienten von Kolloidzustandsveränderungen 414.
- Temperaturoptima des Stoffwechsels 413.
- Temperaturregulierung bei poikilothermen Tieren 414.
- Terpene (Verhalten im Stoffwechsel) 1029.
- Tellurverbindungen (Verhalten im Stoffwechsel) 642, 1046.
- Tetrachlorkohlenstoff (Verhalten im Stoffwechsel) 1007.
- Tetralin (Verhalten im Stoffwechsel) 1015.
- Theobromin (Verhalten im Stoffwechsel) 1012.
- Theophyllin (Verhalten im Stoffwechsel) 1012.
- Thesaurierungsstoffwechsel der Pflanze 330.
- Thioacetole (Verhalten im Stoffwechsel) 1012.
- Thioäther (Verhalten im Stoffwechsel) 1012.
- Thiodiglykolsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1013.
- Thioglykolsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1013.
- Thiokohlensäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1013.
- Thiomilchsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1013.
- Thiophenalddehyd (Verhalten im Stoffwechsel) 1030.

- Thiophensäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1040.
 Thiosulfat (Verhalten im Stoffwechsel) 1046.
 Thymusnucleinsäure, einfache Spaltstücke der 1064ff.
 Thymussubstanz, Einfluß auf den Stoffwechsel 460.
 Toluolsulfosäureverbindungen (Verhalten im Stoffwechsel) 1028.
 Tonusanomalien, Oxydationen bei 210.
 Torulin (Verhalten im Stoffwechsel) 1213.
 Transpiration der Pflanzen 330.
 Transpirationskoeffizient (bei Pflanzen) 354.
 Traubenzucker, Reaktionsformen des 482.
 Trichlorurethan (Verhalten im Stoffwechsel) 1007.
 Trigonellin (Verhalten im Stoffwechsel) 1030.
 Triphenylessigsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1022.
 Triphenylpropionsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1025.
 Trockensubstanzgehalt von verschiedenen Tieren 380.
 Tropasäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1025.
 Trophoneurosen 1284.
 Tropin (Verhalten im Stoffwechsel) 1033.
 Tryptophan, Bedarf an 1153.
 Tuberkulose und Nekrose 1299.
 —, Resistenz gegen, und C-Vitamin 1232.
 Tumoren, maligne, Anomalien des Gesamtstoffwechsel 277.
 —, Stoffwechsel der 534.
 Turgeszenz der Pflanzen 331.
 Tyrosin im Blut 875.
 Tyrosine, isomere (Verhalten im Stoffwechsel) 1024.
 Tyrosinase (Verhalten im Stoffwechsel) 866, 879.
 Tyrosol (Verhalten im Stoffwechsel) 1016, 1020.
 Übergangseiweiß 5.
 Unterernährung, Energieumsatz der Hunde bei 226.
 Uracil (Verhalten im Stoffwechsel) 1011.
 Urämie, Umsatz bei 274.
 Uraminosäuren (Verhalten im Stoffwechsel) 814, 1010.
 Urease (Verhalten im Stoffwechsel) 817.
 Ureasevorkommen bei Pflanzen 993.
 Urocaninsäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1033.
 Urochloresäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1036.
 Vanadiumchromogen der Tunicaten 440.
 Verbrennungswärme des Harns unter verschiedenen Bedingungen 135.
 Verbrennungswärme der organischen Nahrungsstoffe 24.
 Verbrennungswert ganzer Tiere 27.
 Verbrennungswerte, physiologische 134.
 Verdauungslipämie 1107.
 Verfettung, dyskrasische 1273.
 Vergiftungen mit Leberverfettung 623.
 Vitamin A 1180.
 — —, allgemeine Bemerkungen zur Physiologie 1178.
 — B (antineuritische Vitamin, wasserlöslicher Faktor B) 1201.
 — —, Nachweis 1215.
 — —, Synthese von 125, 1165.
 — —, Vorkommen 1217.
 — —, Wirkungsweise 1207.
 — C (antiskorbutisches Vitamin) 1218.
 — —, Nachweis des 1159, 1166, 1221.
 — C Verbreitung in der Natur 1224.
 — D (oder antirachitisches Vitamin) 1194.
 — E 1231.
 — X 1231.
 —, antineuritische (B) 1201.
 —, antirachitische (D) 1180, 1194, 1198.
 —, antixerophthalmisches (A) 1191.
 Vitamine 1146.
 —, —, chemische Natur der fettlöslichen 1195.
 —, Definition der 1147.
 —, fettlösliche 1170.
 —, Verbreitung der fettlöslichen 1191.
 — und Kälberaufzucht 125. und Stoffwechsel 9.
 —, Synergismus der 1233.
 —, Bildung im Tierkörper 1163.
 Vitamine, wachstumsfördernde 1148, 1229.
 —, Insuffizienz der Nahrung durch Mangel an 1158.
 —, Mengenverhältnis der 1233.
 —, Wirkungsweise der 1167.
 Vitaminbegriff 1148.
 Vitaminhunger 1232.
 Vitaminmangel in der Nahrung 1132, 1166.
 —, allgemeine Symptome 1162 (s. auch A- usw. Vitaminmangel).
 Vitaminwirkung (Gift- bzw. Entgiftungstheorie) 1168.
 „Vividiffusion“ 676.
 Vogelberiberi 1212.
 Volumänderung pflanzlicher Organe infolge wechselnden Wassergehaltes 331.
 Voluntal (Verhalten im Stoffwechsel) 1007.
 Volutin 420.
 Vorratseiweiß 5, 39.
 Vorratseiweißmaximum 40.
 Wachstum und B-Vitamin 1205.
 — und Betriebsstoffwechsel 165.
 — und Degeneration, Einfluß auf den Stoffwechsel 4.
 —, Gesamtstoffwechsel im 128.
 — der Pflanze 367.
 —, Stillstand im (Nahrungsinsuffizienz) 1150.
 Wachstumsfaktoren, pflanzliche 346.
 Wachstumskonstante (ROBERTSON) des pflanzlichen Wachstums 367.
 Wachstumsstillstand bei Mangel an A-Vitamin 1173.
 — bei Mangel an bestimmten Aminosäuren 1161.
 Wachstumsstoffwechsel 140.
 Wärmeabgabe im Fieber 287.
 — beim Menschen 155.
 Wärmebildungskonstante 170.
 Wärmeproduktion im Fieber. Verhalten der 284.
 — bei Pflanzen 340.
 — auf Quadratmeter Körperoberfläche (Unterschied der Geschlechter) 196.
 Wärmeregulation 156.
 — beim Baden 163.
 —, Wendepunkt bei verschiedenen äußeren Bedingungen 157.

- Wärmeregulation, nervöse Beeinflussung 160.
 — und Bekleidung 159.
 —, chemische, und Fieber 161.
 — des Menschen 158.
 — beim Warmblüter 417.
 Wärmesteigerung bei Fett-süchtigen 256.
 Wasser- und Mineralstoffwechsel 590.
 Wasser, Bedeutung für pflanzlichen Stoffwechsel und Ertrag 353.
 Wasserabgabe durch die Pflanzen 373.
 — und -aufnahme der Pflanzen 330.
 Wasseraufnahme der Pflanzen 345.
 Wasserbilanz 15.
 — bei Pflanzen 332.
 Wasserdampfabgabe und Luftfeuchtigkeit 161.
 — beim arbeitenden Menschen 162.
 — und Wärmeregulation 161.
 Wasserdepots in Pflanzen 332.
 Wassergehalt der Muskulatur verschiedener Schlacht-tiere 21.
 — des Organismus in ver-schiedenen Entwicklungs-stadien 21.
 — der Pflanze 330.
 Wasserhaushalt der Pflanze 330.
 Wasserstoffionenkonzentra-tion pflanzlicher Nähr-lösungen 364.
 WEBER-FECHNERSCHES Gesetz 348.
 Weinsäuren (Verhalten im Stoffwechsel) 1005.
 Weizen, geschälter (B-Vita-min) 1203.
 Weizeneiweiß 847.
 WILDIERSCHES Bios 1216.
 Winterschlaf 419.
 — (ereptisches Organfer-ment) 726.
 Winterschlafdrüse 1133.
 Wirbeltiere, homoiotherme 461.
 —, poikilotherme 452.
 Wirkungsgesetz der Wachs-tumsfaktoren bei Pflanzen (MITSCHERLICH) 348.
 Würmer, Stoffwechsel 435.
 Wurzel Ausscheidung der Pflanzen 373.
 Xanthomatose 1137.
 Xanthomzellen 1137.
 Xeromorphismus 332.
 Xerophthalmie 1173, 1175.
 Zellfett 621.
 Zelleinschluß-eiweiß 39.
 Zitronensäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1005.
 Zucker, Abgabe aus dem Blut in die Gewebe 475.
 — aus Eiweiß, Menge 847.
 —, „körpereigener“ 479.
 Zuckerbildung aus Eiweiß 520.
 — aus Fett 499, 526, 657, 611.
 — aus Fett, Einfluß des In-sulins auf die 616.
 Zucker-Phosphorsäureester (Verhalten im Stoffwechsel) 1059.
 Zuckersäure (Verhalten im Stoffwechsel) 1006.
 Zuckerstich 546.

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig.

Stoffwechsel und Energiewechsel. Von Dr. **H. W. Knipping**, Privatdozent an der Medizinischen Klinik der Universität Hamburg, und Dr. **Peter Rona**, Professor an der Universität Berlin. (Praktikum der physiologischen Chemie, herausgegeben von Peter Rona, dritter Teil.) Mit 107 Textabbildungen. VI, 268 Seiten. 1928. RM 15.—

Klinische Gasstoffwechseltechnik. Von Dr. **H. W. Knipping**, Privatdozent an der Medizinischen Klinik der Universität Hamburg, und Dr. **H. L. Kowitz**, Professor an der Medizinischen Klinik der Universität Hamburg. Mit 72 Abbildungen im Text und auf 2 Tafeln. VI, 193 Seiten. 1928. RM 18.—

Stoffwechsel. (Aus „Handbuch der inneren Medizin“, 2. Auflage, herausgegeben von **G. v. Bergmann**, Berlin, und **R. Staehelin**, Basel, 4. Band.)

1. Teil. Mit 126 zum Teil farbigen Abbildungen. XII, 1033 Seiten. 1926.

Gebunden RM 69.—

2. Teil. Mit 53 zum Teil farbigen Abbildungen. XVI, 992 Seiten. 1927.

Gebunden RM 69.—

Die Abnahme eines Teiles eines Bandes verpflichtet zum Kauf des ganzen Bandes.

Der Kraftwechsel des Kindes. Voraussetzungen, Beurteilung und Ermittlung in der Praxis. Von Dr. **Egon Helmreich**, Assistent an der Universitäts-Kinderklinik in Wien. Mit einem Vorwort von Professor Dr. C. Pirquet, Vorstand der Universitätskinderklinik in Wien. („Abhandlungen aus dem Gesamtgebiet der Medizin.“) Mit 21 Textabbildungen und 18 Tabellen. VI, 113 Seiten. 1927. RM 6.90
Für Abonnenten der „Wiener Klinischen Wochenschrift“ ermäßigt sich der Bezugspreis um 10%.

(Verlag von Julius Springer, Wien.)

Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. Von Professor Dr. **E. Grafe**, Direktor der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Rostock i. M. VI, 523 Seiten. 1923. RM 12.—

(Verlag von J. F. Bergmann, München.)

Die biogenen Amine und ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie des pflanzlichen und tierischen Stoffwechsels. Von **M. Guggenheim**. Zweite, umgearbeitete und vermehrte Auflage. Bildet Band 3 der „Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere.“ VIII, 474 Seiten. 1924. RM 20.—; gebunden RM 21.—

Klinische Physiologie. Von Professor Dr. **Bernhard Stuber**, Oberarzt der Medizinischen Klinik der Universität Freiburg i. Br.

I. Teil. Mit 3 Abbildungen und 9 Tabellen im Text. VIII, 150 Seiten. 1926. RM 9.60

II. Teil. Mit 17 Abbildungen im Text. IV, 143 Seiten. 1927. RM 10.50

III. Teil.

In Vorbereitung.

(Verlag von J. F. Bergmann, München.)

Die Elektrolyte, ihre Bedeutung für Physiologie, Pathologie und Therapie. Von Dr. med. **S. G. Zondek**, a. o. Professor an der Universität Berlin. Mit 28 Abbildungen. VIII, 365 Seiten. 1927. RM 24.—

Physiologie und Pathologie der Leber nach ihrem heutigen Stande. Von Professor Dr. **Franz Fischler**, München. Zweite Auflage. Mit 5 Kurven und 4 Abbildungen. IX, 310 Seiten. 1925. RM 15.—

Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Bearbeitet von W. Fischer-Rostock, P. György-Heidelberg, B. Kühn-Erlangen, C. H. Lavinder-New York, B. Nocht-Hamburg, V. Salle-Berlin, A. Schittenhelm-Kiel, J. Shimazono-Tokyo, W. Stepp-Breslau. Herausgegeben von **W. Stepp** und **P. György**. (Aus „Enzyklopädie der klinischen Medizin, Spezieller Teil“.) Mit 194 zum Teil farbigen Abbildungen. XII, 817 Seiten. 1927. RM 66.—; gebunden RM 69.—

Die Ernährung des Menschen. Nahrungsbedarf. Erfordernisse der Nahrung. Nahrungsmittel. Kostberechnung. Von Dr. **Otto Kestner**, Professor, Direktor des Physiologischen Instituts an der Universität Hamburg, und Dr. **H. W. Knipping**, Privatdozent, früherem Assistenten des Physiologischen Instituts an der Universität Hamburg. Dritte Auflage. Mit zahlreichen Nahrungsmitteltabellen und 10 Abbildungen. VI, 136 Seiten. 1928. RM 5.60

Nahrung und Ernährung des Menschen. Kurzes Lehrbuch von Dr. phil., Dr.-Ing. h. c., Dr. ph. nat. h. c. **J. König**, Geheimer Regierungsrat, o. Professor an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W. Gleichzeitig zwölfte Auflage der „Nährwerttafel“. VIII, 213 Seiten. 1926. RM 10.50; gebunden RM 12.—

Die Grundlagen unserer Ernährung und unseres Stoffwechsels. Von Professor Dr. **Emil Abderhalden**, Geheimer Medizinalrat, Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Halle a. S. Mit 11 Textfiguren. Dritte, erweiterte und umgearbeitete Auflage. VIII, 166 Seiten. 1919. RM 3.40

Die Vitamine, ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie. Von **Casimir Funk**, Vorstand der Biochemischen Abteilung, Staatliche Hygiene-schule in Warschau. Mit 93 Abbildungen im Text. Dritte, gänzlich umgearbeitete Auflage. VIII, 522 Seiten. 1924. RM 27.—; gebunden RM 29.40
(Verlag von J. F. Bergmann, München.)

Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Von Dr. **C. von Noorden**, Geheimer Medizinalrat, Professor an der Universität Frankfurt a. M. und Dr. **S. Isaac**, Professor an der Universität Frankfurt a. M. Achte Auflage. Mit 30 Abbildungen. XI, 627 Seiten. 1927. RM 46.50; gebunden RM 49.50

Vorlesungen über die Zuckerkrankheit. Von Dr. **A. A. Hijmans van den Bergh**, Professor an der Universität Utrecht. Unter Mitwirkung von Dr. A. Siegenbeek van Heukelom. Mit einem pathologisch-anatomischen Kapitel von Dr. R. de Josselin de Jong, Professor an der Universität Utrecht. Ins Deutsche übertragen von Dr. A. Haehner. Mit 26 Abbildungen. VIII, 226 Seiten. 1926. RM 15.—; gebunden RM 16.80

Kohlehydratstoffwechsel und Insulin. Von **J. J. R. Macleod**, Professor der Physiologie an der Universität Toronto (Canada). Ins Deutsche übertragen von Dr. Hans Gremels, Assistent am Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg. (Bildet Band 12 der „Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere“.) Mit 33 Abbildungen. IX, 381 Seiten. 1927. RM 24.—; gebunden RM 25.50

Insulin. Darstellung. Chemie. Physiologie und therapeutische Anwendung. Von Privatdozent Dr. **H. Staub**, I. Assistent der Medizinischen Klinik in Basel. Zweite, umgearbeitete und ergänzte Auflage. Mit 14 Abbildungen. VI, 177 Seiten. 1925. RM 7.50; gebunden RM 8.40





LANE MEDICAL LIBRARY

To avoid fine, this book should be returned on
or before the date last stamped below.

MAR 25 1933

JAN 27 1934

MAY -3 1937

NOV 10 1970

1 Bethe, A. 70019
56 Handbuch der normalen
v.5 und pathologischen
1928 Physiologie.

DATE DUE

MAR 23 1933
JAN 23 1934
APR MAY -3 1937

normalen
hen

DATE DUE

NOV 20 1930

NOV 20 1930

huck
Ryland

Ryland

